

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Cirurgia**

**Barcelona  
2003**

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia

**Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la  
hemodinámica cerebral y sistémica en pacientes con  
traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal  
elevada**

Tesis realizada por Francisca Munar Bauzá para optar al grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía

Bajo la dirección de los Profesores Dr. Manuel Armengol Carrasco y  
Dr. Juan Sahuquillo Barris

Barcelona, 2003

**MANUEL ARMENGOL**, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Cirugía de los Hospitales Vall d'Hebron,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado *Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la presión intracraneal y la hemodinámica sistémica y cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal elevada*, ha sido realizado bajo su dirección por D. Francisca MUNAR BAUZÁ, para optar al grado de Doctor, y que reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona, a

**JOAN SAHUQUILLO**, profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado *Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la presión intracraneal y la hemodinámica sistémica y cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal elevada*, ha sido realizado bajo su dirección por D. Francisca MUNAR BAUZÁ, para optar al grado de Doctor, y que reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona, a

A mi marido Daniel, por su paciencia y apoyo constante.



# ÍNDICE

---

Agradecimientos

Abreviaturas y acrónimos

## I. INTRODUCCIÓN 1

## II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA 7

### **Traumatismo craneoencefálico 13**

1. Epidemiología (Incidencia, morbimortalidad)
2. Clasificación de los traumatismos craneoencefálico
3. Fisiología y fisiopatología de la circulación sanguínea cerebral
4. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en los traumatismos craneoencefálicos graves
5. Monitorización de la hemodinámica cerebral
6. Fisiopatología de la presión intracraneal

### **Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral 49**

1. Presión osmótica y oncótica
2. Ecuación de Starling
3. Fuerzas hidrostáticas y compliance intersticial
4. Fisiopatología de la microcirculación cerebral (barrera hematoencefálica)

### **Edema cerebral 71**

1. Clasificación del edema cerebral
2. Mecanismos lesivos del edema cerebral
3. Edema cerebral postraumático
4. Aspectos neurorradiológicos del edema cerebral
5. Implicaciones terapéuticas

<b>Osmoterapia</b>	105
1. Historia	
2. Criterios de la solución hipertónica “ideal”	
3. Farmacocinética	
4. Mecanismos de acción de las soluciones hipertónicas	
5. Limitaciones de la osmotherapia	
6. Manitol	
7. Glicerol	
8. Sorbitol	
9. Soluciones salinas hipertónicas	
 <b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	 163
 <b>IV. MATERIAL CLÍNICO Y MÉTODOS</b>	 167
 <b>Selección de pacientes</b>	 171
1. Criterios de inclusión	
2. Criterios de exclusión	
 <b>Protocolo terapéutico rutinario en el TCE</b>	 172
1. Medidas generales	
2. Tratamiento de la Hipertensión Intracraneal	
 <b>Estudio mediante Tomografía Computada cerebral</b>	 182
 <b>Monitorización de los pacientes</b>	 182
1. Medición de la presión intracraneal	
2. Monitorización de la hemodinámica sistémica	
3. Determinación de la osmolalidad y electrolitos	
4. Monitorización de la hemodinámica cerebral	



<b>Método de cálculo de la reactividad al dióxido de carbono y de la autorregulación</b>	195
1. Cálculo de la reactividad al dióxido de carbono	
2. Test de la autorregulación	
<b>Administración del fármaco y recogida de datos</b>	199
1. Preparación del SSH 7,2%	
2. Dosis y administración del fármaco	
3. Protocolo de recogida de datos	
<b>Metodología en la evaluación de los resultados neurológicos. Escala de resultados de Glasgow (GOS)</b>	203
<b>Programas informáticos y cálculos estadísticos utilizados</b>	206
1. Programas informáticos	
2. Cálculo del tamaño de la muestra	
3. Métodos estadísticos	
<b>V. RESULTADOS</b>	209
<b>Características de los pacientes</b>	213
1. Características demográficas y clínicas	
2. Características de la monitorización	
<b>Estado de la reactividad cerebral al dióxido de carbono y de la autorregulación cerebral</b>	217
1. Reactividad cerebral al dióxido de carbono	
2. Autorregulación cerebral	
<b>Características basales</b>	220
1. Presión intracraneal: patrón global y valores basales	

2. Patrones de flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las  $AVDO_2$  y  $SjO_2$  basales
3. Variables hemodinámicas basales

#### **Efecto del SSH 7,2% sobre la PIC y la hemodinámica cerebral** 225

1. Cambios en la PIC, la PAM y la PPC
2. Cambios en la  $SjO_2$
3. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las  $AVDO_2$

#### **Efecto del SSH 7,2% sobre la hemodinámica sistémica** 237

1. Cambios en la FC, IC, IRVS, PCPC y diuresis
2. Cambios en el pH,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$  y temperatura

#### **Efecto del SSH 7,2% sobre los datos de laboratorio** 244

#### **Resultados neurológicos** 248

### **VI. DISCUSIÓN** 251

1. Aspectos metodológicos: homogeneidad del grupo y consideraciones generales
2. Diferencias arterioyugulares de oxígeno como método de estudio del flujo sanguíneo cerebral
3. Patrones radiológicos y resultados neurológicos
4. Estado de la reactividad al dióxido de carbono y de la autorregulación cerebral
5. Efecto del SSH al 7,2% sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral
6. Efecto del SSH al 7,2% sobre la hemodinámica sistémica
7. Efecto del SSH al 7,2% sobre los valores de laboratorio
8. Efectos secundarios
9. Implicaciones terapéuticas

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	279
--------------------------	-----

<b>Referencias bibliográficas</b>	283
-----------------------------------	-----

## Agradecimientos

---

Resulta imposible mencionar a todas y cada una de las personas que a lo largo de estos años han contribuido de alguna manera a que este trabajo fuera posible. A todos ellos mi más sincero agradecimiento.

En especial quiero expresar mi gratitud:

- Al Dr. Juan Sahuquillo Barris, Jefe de Sección del Servicio de Neurocirugía y Coordinador de la Unidad de Neurotraumatología del Hospital Vall d'Hebron (HVVH) de Barcelona, por la confianza depositada al concederme la posibilidad de realizar la Tesis Doctoral, así como por sus acertadas sugerencias y orientaciones tanto en la etapa de realización del trabajo como a la hora de redactar el presente trabajo.
- Al Dr. Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe del Servicio de Cirugía de los Hospitales Vall d'Hebron (HVVH), por su extraordinaria colaboración en todo momento.
- Al Dr. Ángel Garnacho de Vega, Jefe del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Neurotraumatología y Coordinador de la Unidad de Neurotraumatología (HVVH), por su apoyo constante y gran amplitud de miras.
- A la Fundació per a la Recerca Biomèdica i la Docència dels Hospitals Vall d'Hebron i Banca Catalana, por la concesión de una beca predoctoral.
- A los Dres. Marcelino Báguena, Lluís Sánchez-Massa, Ángel Robles, Ramón Monforte y Luis Dominguez de la UCI de Neurotraumatología (HVVH), por su acogida y valiosa colaboración en la elaboración de este trabajo.
- A todo el personal de Enfermería de la UCI de Neurotraumatología (HVVH) por su paciencia y constante colaboración en la recogida de datos de este trabajo.

- A mi compañera de residencia Ana María Ferrer por su amistad, ayuda constante a lo largo de todo el estudio y por haber contribuido a hacer agradable y divertido el trabajo cotidiano.
- A mis compañeras anesthesiólogas de la Unitat de Recerca de Neurotraumatologia (HVVH) Alicia Ausina, Susana Manrique, Montserrat Noguer, Montserrat Olivé y sobre todo a Miriam de Nadal por el equipo que hemos formado durante años y por su ilusión en el estudio del traumatismo craneoencefálico.
- A la Dra. Carmen Godet, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación (Hospital de Traumatología, HVH), por sus enseñanzas y por introducirme en el mundo de la fluidoterapia.
- A la Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pelegrí y personal de laboratorio por su colaboración en el análisis de la osmolalidad plasmática "medida" determinada en este estudio.
- A la Dra M<sup>a</sup> Antonia Poca del Servicio de Neurocirugía (HVVH). Su dedicación ha sido un ejemplo a seguir en mi formación.
- Al Dr. Salvador Pedraza del Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI, HVH), por su colaboración en la recogida y clasificación de los datos radiológicos de los pacientes.
- A los Dres. José Rosselló, José M<sup>a</sup> Elorza y Silvia Ondategui del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología (HVVH), por su gran ayuda en la confección de la base de datos y su procesamiento estadístico.
- A todos los miembros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron (HVVH), estímulo constante para el desarrollo de mi formación, tanto asistencial como científica.
- A las Sras. Joana Segura y Sonia Amorós de la Unidad de Neurotraumatología del Hospital Vall d'Hebron (HVVH) por su constante ayuda.

*Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por las becas 96/1783 y 98/1385 del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS).*

## Abreviaturas y acrónimos

---

<b>AA</b>	Ácido araquidónico
<b>AP</b>	Arteria pulmonar
<b>ARC</b>	Autorregulación cerebral
<b>AVDL</b>	Diferencias arterio-yugulares de lactatos
<b>AVDO<sub>2</sub></b>	Diferencias arterio-yugulares de oxígeno
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica
<b>CEO<sub>2</sub></b>	Coeficiente de extracción cerebral de oxígeno
<b>ClNa</b>	Cloruro sódico
<b>COMT</b>	Catecol-o-metil-transferasa
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CO<sub>2</sub>Rabs</b>	Reactividad absoluta al CO <sub>2</sub>
<b>CO<sub>2</sub>R%</b>	Porcentaje de Reactividad al CO <sub>2</sub>
<b>CRMO<sub>2</sub></b>	Consumo metabólico cerebral de oxígeno
<b>DTC</b>	Doppler transcraneal
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	Concentración teleespirada de CO <sub>2</sub>
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FSC</b>	Flujo sanguíneo cerebral
<b>GCS</b>	Escala de Coma de Glasgow
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HI</b>	Hemorragia intraventricular
<b>HIC</b>	Hipertensión intracraneal
<b>HSA</b>	Hemorragia subaracnoidea
<b>Hto</b>	Hematocrito
<b>HV</b>	Hiperventilación
<b>IC</b>	Índice cardíaco
<b>IP</b>	Índice de pulsatilidad
<b>IRVP</b>	Índice de resistencia vascular pulmonar
<b>IRVS</b>	Índice de resistencia vascular sistémica
<b>IS</b>	Índice sistólico

<b>ITSVD</b>	Índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho
<b>ITSVI</b>	Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LOI</b>	Índice lactato-oxígeno
<b>MAO</b>	Monoamino oxidasa
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAPM</b>	Presión de arteria pulmonar media
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de CO <sub>2</sub> (arterial)
<b>PCPC</b>	Presión capilar pulmonar enclavada
<b>PEEP</b>	Presión positiva de fin de espiración
<b>PIC</b>	Presión intracraneal
<b>PO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de oxígeno (arterial)
<b>PPC</b>	Presión de perfusión cerebral
<b>PtiO<sub>2</sub></b>	Presión parcial de oxígeno tisular cerebral
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>RIC</b>	Rango intercuantil
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RVC</b>	Resistencia vascular cerebral
<b>SC</b>	Área de superficie corporal
<b>SjO<sub>2</sub></b>	Saturación venosa de oxígeno en el bulbo yugular
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SSH</b>	Soluciones salinas hipertónicas o sueros salinos hipertónicos
<b>SSH 7,2%</b>	Solución salina hipertónica o suero salino hipertónico al 7,2%
<b>TC</b>	Tomografía computada
<b>TCDB</b>	Traumatic Coma Data Bank
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VS</b>	Volumen sistólico
<b>VSC</b>	Volumen sanguíneo cerebral



## **I. INTRODUCCIÓN**

---

## **I. INTRODUCCIÓN**

El traumatismo craneoencefálico (TCE) representa hoy en día uno de los mayores problemas de salud pública, al ser considerado la primera causa de muerte y discapacidad en la población menor de 45 años. En la última década, sin embargo, se ha logrado reducir la mortalidad asociada a los TCE graves en un 15-20% sin incrementar con ello la cifra de pacientes en estado vegetativo o gravemente incapacitados (8,95,241). Todo ello ha sido posible gracias a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar en la lesión neurotraumática, a la investigación de nuevas medidas terapéuticas, y a la individualización y racionalización de las terapéuticas ya existentes.

La presión intracraneal (PIC) se halla aumentada en el 50% de los pacientes que presentan una masa intracraneal y en la tercera parte de los que presentan una lesión cerebral difusa (233). Los resultados pronósticos del Traumatic Coma Data Bank han demostrado que la morbi-mortalidad de estos pacientes está íntimamente relacionada con los episodios de hipertensión intracraneal (HIC) y de hipotensión arterial ocurridos durante la fase aguda del traumatismo (234).

La utilización de la osmoterapia para reducir la PIC fue introducida en 1919 por Weed y McKibben (451,452). A nivel experimental observaron que la administración endovenosa de soluciones hipertónicas reducía la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la masa cerebral. Ello impulsó la introducción de la urea en la práctica clínica para el tratamiento de la HIC (110,162). Casi al mismo tiempo, ante la evidencia de que la urea se asociaba a un efecto “rebote” sobre la PIC (291), el manitol fue propuesto como agente osmótico alternativo (460), convirtiéndose finalmente en la solución hipertónica de elección para el tratamiento de la HIC. Desafortunadamente, el manitol no siempre consigue disminuir la PIC incluso en ocasiones, su administración, ha producido un aumento de ésta. Además, al desencadenar una importante diuresis osmótica, puede dar lugar a hipovolemia, conduciendo a una pérdida de los potenciales efectos beneficiosos

hemodinámicos y reológicos asociados a su administración (14,196,464). Por otra parte, el manitol puede resultar tóxico para los túbulos renales, especialmente en situaciones de hipovolemia relativa, dificultando enormemente el manejo del paciente (158,457). Basándose en las características de la BHE (barrera hematoencefálica), que no permite el paso de iones a su través, y siendo el ion sodio el principal determinante de la osmolalidad plasmática, ha despertado gran interés, en los últimos años, el estudio de las soluciones con alto contenido en sodio (soluciones salinas hipertónicas) para el tratamiento agudo de la HIC. Estudios experimentales realizados en animales con o sin lesión cerebral han demostrado que la administración de soluciones salinas hipertónicas (SSH) disminuye o evita aumentos de la PIC y aumenta el flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la reanimación del shock hipovolémico (92,311,314). En los últimos años se han publicado estudios clínicos, con series pequeñas, en los que se demuestra la eficacia de las SSH para disminuir la PIC y aumentar la presión de perfusión cerebral (PPC) (107,145,367,398,453). Las SSH han sido capaces de reducir la PIC en pacientes con HIC refractaria al tratamiento habitual e incluso mejorar la función renal (418,464). En estos momentos, aunque no forman parte del tratamiento estándar de la HIC (52), están siendo utilizadas por numerosos grupos de trabajo en aquellos pacientes que presentan HIC e hipovolemia y/o hiponatremia y en casos de HIC refractaria al tratamiento estándar. Por otra parte, aunque existen estudios experimentales, realizados en animales con lesión cerebral asociada o no a shock hemorrágico, que describen el efecto de estas soluciones sobre el FSC (230,311,314,315,321,389,426,449) todavía no existen estudios clínicos al respecto.

El mecanismo por el cual las soluciones hipertónicas reducen la PIC sigue siendo motivo de controversia. Tradicionalmente, se ha postulado que estas soluciones reducirían la PIC a través de un efecto osmótico. Es decir, en las regiones cerebrales donde la BHE estuviera intacta crearía un gradiente osmótico entre los espacios intra y extravascular que determinaría el movimiento de agua desde el espacio extravascular hacia el intravascular, dando lugar a una reducción del

volumen intracraneal y por lo tanto de la PIC. Recientemente, algunos autores han sugerido que las sustancias osmóticas, tales como el manitol, reducirían la PIC a través de los cambios producidos en la hemodinámica sistémica (descenso de la viscosidad sanguínea, mejora de la deformidad eritrocitaria y expansión volémica) que conducirían a una vasoconstricción cerebral con la consiguiente reducción del volumen sanguíneo cerebral (265,268,346).

El uso de las SSH se remonta a los años 20 del siglo pasado en que fueron administradas para el tratamiento de la enfermedad de Buerger (397), posteriormente, fueron utilizadas para la corrección de alteraciones electrolíticas y la reanimación de grandes quemados (262). Desde 1980, las SSH se han venido utilizando, solas o asociadas a coloides, en la reanimación de pacientes politraumáticos con shock hipovolémico (82,151,440). Estudios realizados en animales con shock hipovolémico muestran que la administración de estas soluciones da lugar a una rápida expansión volémica con aumento de la presión arterial (PA) y del índice cardíaco (IC) (278,344,404,445), así como a una mejoría de la perfusión tisular (26,205,315). En pacientes politraumáticos con shock hipovolémico han logrado mejorar el índice de supervivencia, al aumentar de forma efectiva la PA, la frecuencia cardíaca (FC) y la diuresis (151,440,443). En dos estudios multicéntricos, en los que se comparó la eficacia de la solución salina hipertónica al 7,5% (SSH 7,5%) asociada o no a dextrano 70 con la solución salina normal en la reanimación inicial de este tipo de pacientes, se observó que la administración de SSH 7,5% estaba asociada a un aumento en la supervivencia de los pacientes que habían sufrido un TCE grave (440,443). La administración de estas soluciones en pacientes con TCE e HIC sin shock hipovolémico aunque ha logrado reducir de forma efectiva la PIC no parece modificar de forma significativa la PA (145,378,398,418).

La reactividad del árbol cerebrovascular a los cambios en la presión parcial de anhídrido carbónico (reactividad al CO<sub>2</sub>) y la autorregulación cerebral (ARC) son propiedades que posee el encéfalo, su preservación o alteración en el TCE tiene

importantes implicaciones en el manejo terapéutico de estos pacientes. La reactividad al CO<sub>2</sub> y la ARC son fenómenos bien diferenciados que pueden alterarse de forma independiente. Mientras que la reactividad al CO<sub>2</sub> está normalmente preservada en pacientes con TCE severo, la ARC se halla alterada en más de la mitad de éstos (267,283,356), sobretodo en las lesiones difusas (359) y en el *swelling* cerebral postraumático (283,360). La ARC es la capacidad que tiene el encéfalo de mantener un FSC constante ante cambios de la presión arterial media (PAM) o de la presión de perfusión cerebral (PPC) en pacientes con patología neurológica aguda. Por lo tanto, cuando existe una pérdida de ésta, el FSC dependerá de los cambios de presión producidos en la circulación sistémica. En consecuencia, los efectos producidos por las SSH sobre la PIC y el FSC dependerán de los cambios que éstas produzcan en la hemodinámica sistémica y por el estado de la ARC del enfermo. Aunque existen estudios experimentales en los que la administración de estas soluciones se asocia a un aumento del FSC (314,389,426,449) todavía no existen estudios clínicos publicados que describan su efecto sobre la hemodinámica sistémica ni cerebral en pacientes con TCE y PIC elevada según el estado de autorregulación cerebral.

Esta tesis doctoral pretende estudiar los efectos de las SSH al 7,2% sobre la PIC y, la hemodinámica cerebral y sistémica en pacientes con un TCE moderado o grave que presentan una PIC  $\geq 15$  mmHg durante las primeras 72 horas del accidente. También intentaremos profundizar en los mecanismos por los cuales las SSH ejercen su efecto sobre la PIC.

Finalmente, nuestro trabajo intenta identificar en que tipo de enfermos con un TCE e HIC la administración de SSH al 7,2% podría facilitar el control de la hipertensión intracraneal.

## **II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA**

---

## II. CONCEPTOS BÁSICOS Y REVISIÓN DEL TEMA

### **Traumatismo craneoencefálico (TCE)**

1. Epidemiología (Incidencia, morbilidad)
2. Clasificación de los traumatismos craneoencefálicos
  - 2.1 Traumatismos craneales penetrantes y no penetrantes
  - 2.2 Lesiones primarias y secundarias
  - 2.3 Lesiones focales y difusas: clasificación del Traumatic Coma Data Bank
  - 2.4 Traumatismos craneales leves, moderados y graves: Escala de Coma de Glasgow
3. Fisiología y fisiopatología de la circulación sanguínea cerebral
  - 3.1 Flujo sanguíneo cerebral
  - 3.2 Sistemas reguladores del flujo sanguíneo cerebral
    - 3.2.1 Regulación metabólica
    - 3.2.2 Reactividad al dióxido de carbono
    - 3.2.3 Autorregulación cerebral
    - 3.2.4 Variaciones en la presión parcial de oxígeno
    - 3.2.5 Regulación neurogénica
    - 3.2.6 Viscosidad sanguínea
4. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en los traumatismos craneoencefálicos graves
5. Monitorización de la hemodinámica cerebral
  - 5.1 Técnicas de oximetría yugular:  $AVDO_2$ ,  $CEO_2$  y  $SjO_2$
  - 5.2 Presión parcial de oxígeno tisular cerebral ( $PtiO_2$ )
  - 5.3 Doppler transcraneal
  - 5.4 Microdialísis cerebral
6. Fisiopatología de la presión intracraneal
  - 6.1 Dinámica intracraneal
  - 6.2 Hipertensión intracraneal
  - 6.3 Monitorización de la presión intracraneal

## **Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral**

1. Presión osmótica y oncótica
2. Ecuación de Starling
3. Fuerzas hidrostáticas y compliance intersticial
4. Fisiopatología de la microcirculación cerebral (barrera hematoencefálica)
  - 4.1 Anatomía de la barrera hematoencefálica
  - 4.2 Permeabilidad de la barrera hematoencefálica

## **Edema cerebral**

1. Clasificación del edema cerebral
  - 1.1 Edema citotóxico
  - 1.2 Edema vasogénico
  - 1.3 Otros tipos de edema
    - 1.3.1 Edema intersticial (hidrocefálico)
    - 1.3.2 Edema hidrostático
    - 1.3.3 Edema osmótico
    - 1.3.4 Formas mixtas de edema
2. Mecanismos lesivos del edema cerebral
3. Edema cerebral postraumático
  - 3.1 Factores etiopatogénicos en el edema postraumático
  - 3.2 Fisiopatología del edema cerebral postraumático
    - 3.2.1 El edema perilesional en las lesiones focales
    - 3.2.2 Edema cerebral, swelling y aumento del volumen intravascular
    - 3.2.3 Edema hemisférico bilateral o ingurgitación vascular
    - 3.2.4 Edema neurotóxico
    - 3.2.5 Edema hemisférico unilateral
    - 3.2.6 Edema hemisférico y hematoma subdural agudo
    - 3.2.7 Edema post-evacuación
    - 3.2.8 Modelo bifásico de edema cerebral
4. Aspectos neurorradiológicos del edema cerebral



- 5. Implicaciones terapéuticas
  - 5.1 Maniobras generales
    - 5.1.1 Fluidoterapia
    - 5.1.2 Elevación de la cabeza
  - 5.2 Exéresis quirúrgica
  - 5.3 Drenaje de LCR
  - 5.4 Osmoterapia
  - 5.5 Hiperventilación
  - 5.6 Corticoides
  - 5.7 Antiinflamatorios
  - 5.8 Coma barbitúrico
  - 5.9 Craniectomía descompresiva

## **Osmoterapia**

- 1. Historia
- 2. Criterios de la solución hipertónica “ideal”
- 3. Farmacocinética
- 4. Mecanismos de acción de las soluciones hipertónicas
  - 4.1 Efecto osmótico
    - 4.1.1 Tonicidad y coeficiente de reflexión osmótico
    - 4.1.2 Baja conductividad hidráulica de la BHE
    - 4.1.3 Acción osmótica
    - 4.1.4 Osmoterapia y patología cerebral
  - 4.2 Mecanismos de acción no osmóticos
- 5. Limitaciones de la osmoterapia
  - 5.1 Efectos hemodinámicos agudos secundarios
  - 5.2 Hiperemia cerebral
  - 5.3 Deshidratación y alteraciones electrolíticas
  - 5.4 Hiperosmolalidad y compensación osmótica
  - 5.5 Aspectos clínicos de la disminuida eficacia tras la administración repetida y fenómeno “rebote”

- 6. Manitol
  - 6.1 Farmacocinética
  - 6.2 Efectos sobre la hemodinámica sistémica y cerebral
  - 6.3 Uso del manitol
  - 6.4 Efectos secundarios
- 7. Glicerol
- 8. Sorbitol
- 9. Soluciones salinas hipertónicas
  - 9.1 Historia
  - 9.2 Mecanismos de acción
    - 9.2.1 Efectos hemodinámicos
    - 9.2.2 Efectos sobre la PIC
    - 9.2.3 Efectos vasoreguladores
    - 9.2.4 Efectos inmunomoduladores
    - 9.2.5 Efectos neuroquímicos
  - 9.3 Estudios animales
  - 9.4 Estudios clínicos que administran SSH para reducir la PIC
  - 9.5 Estudios clínicos que administran SSH en la reanimación
  - 9.6 Efectos secundarios
  - 9.7 Posibles aplicaciones terapéuticas futuras

## **Traumatismo craneoencefálico**

El traumatismo craneoencefálico (TCE) representa en nuestros días uno de los mayores problemas de salud pública, al ser considerado la primera causa de muerte y discapacidad en la población menor de 45 años. El TCE es aquella lesión física o deterioro funcional del contenido craneal consecuencia de un intercambio brusco de energía mecánica, entre el conjunto craneoencefálico y el agente lesivo (201). La severidad del TCE es muy variable, incluyendo desde pacientes con un traumatismo tan severo que mueren antes de llegar al hospital a pacientes con un TCE leve que ni siquiera son atendidos en éste. Entre estos extremos se encuentran pacientes en coma, pacientes que están menos graves pero que son ingresados en el hospital, y pacientes que son asistidos en éste pero son enviados a casa.

### **1. Epidemiología (Incidencia, morbimortalidad)**

La mayor dificultad en comparar diferentes estudios sobre las características e incidencia del TCE derivan de los diferentes criterios utilizados para definir el grado mínimo de severidad requerido para considerarlo un TCE.

La incidencia de TCE varía entre 200-300 por 100.000 habitantes (167). La epidemiología del TCE no es independiente de factores sociales ni culturales, hecho que queda claro cuando se comparan las estadísticas de diferentes áreas geográficas. La incidencia del TCE en Estados Unidos varía entre 180-220 casos por 100.000 habitantes y año, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2-2,8/1) y entre los 15 y 24 años (203). Estudios de Cantabria (444), Andalucía (269) y Aquitaine (429) revelan que la incidencia y las causas del TCE difieren poco de las de Estados Unidos. Sin embargo, datos de Johannesburg (277), Sudáfrica, contrastan claramente con estos estudios, reflejando la inestabilidad política y social de este país.

De acuerdo con la Escala de Coma de Glasgow (GCS), descrita en la clasificación de los traumatismos craneoencefálicos, el 80% de pacientes que son asistidos en un hospital presentan un TCE leve, el 10% un TCE moderado y el otro 10% un TCE grave (203). Los accidentes de tráfico, las caídas y las agresiones son las principales causas de TCE, siendo los primeros la causa más frecuente de los TCE graves. El porcentaje de traumatismos craneoencefálicos debidos a accidentes de tráfico oscila entre el 24% en Escocia (414) y el 90% en Taiwan (218), en España es del 60% (444). El porcentaje de traumatismos craneoencefálicos debidos a agresiones oscila entre el 1% en Francia (429) y el 45% en Johannesburg (277). El consumo de alcohol aumenta el riesgo de traumatismo no solamente en los accidentes de tráfico sino también en las agresiones y las caídas (167).

Aunque la mortalidad por TCE en los países occidentales ha ido disminuyendo en los últimos años (364), su tasa oscila entre 14-30 por 100.000 habitantes y año. Mientras que la tasa de mortalidad ajustada a la edad debida a los accidentes de tráfico a principio de los años 90 ha disminuido, ha aumentado la tasa de mortalidad por arma de fuego en adolescentes (428). La mayoría de muertes traumáticas ocurren en las primeras 48 horas tras el impacto, produciéndose sobre todo antes de llegar al hospital (364). En los últimos años se ha observado un aumento de la mortalidad en la fase hospitalaria inicial y un descenso en la fase prehospitalaria, ello ha sido atribuido a la mejora en los sistemas de transporte, atención inicial y estamento prehospitalario (364).

## **2. Clasificación de los traumatismos craneoencefálicos**

Los traumatismos craneoencefálicos pueden clasificarse etiológicamente en penetrantes y no penetrantes, desde un punto de vista patogénico en lesiones primarias y secundarias, según la morfología de las lesiones cerebrales en focales y difusas, y de acuerdo con el grado de disfunción neurológica en leves, moderados y graves.

## 2.1 Traumatismos craneales penetrantes y no penetrantes

La distinción entre TCE penetrante y no penetrante depende de la apertura de la duramadre. Los TCE no penetrantes son los más frecuentes y generalmente están asociados a accidentes de tráfico, caídas y atropellos. Mientras que los TCE penetrantes frecuentemente son debidos a disparos o puñaladas.

## 2.2 Lesiones primarias y secundarias

La recuperación funcional del TCE está determinada por la severidad del trauma inicial y la existencia de lesiones secundarias.

Las lesiones cerebrales primarias son las que se producen en el momento de la agresión biomecánica. Su severidad está en relación con la magnitud de la energía cinética aplicada por el agente externo al cráneo, o bien de éste mismo al colisionar con otra estructura. Dentro de esta categoría se incluyen las fracturas craneales, las contusiones, las laceraciones cerebrales, los hematomas intracerebrales y la lesión axonal difusa. Las lesiones cerebrales primarias únicamente pueden ser prevenidas ya que carecen de un tratamiento específico.

Las lesiones secundarias, producidas por noxas de origen intra o extracraneal (**Tabla 1**), aunque desencadenadas por el impacto se manifiestan en un periodo de tiempo más o menos prolongado tras el accidente. Los insultos sistémicos, a excepción de la hipotensión arterial que puede aparecer en cualquier momento de la fase aguda del TCE, generalmente acontecen en la fase prehospitalaria, mientras que los de origen intracraneal tienen mayor incidencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (64). Estos insultos pueden conducir a una nueva lesión del tejido nervioso, prolongando y/o contribuyendo a mantener una disfunción neurológica. La mayoría de las veces, la lesión secundaria está asociada a “*swelling*” cerebral, isquemia y a HIC. A diferencia de las lesiones cerebrales primarias, las lesiones secundarias además de ser prevenibles son potencialmente tratables. Esto es

particularmente importante en los pacientes con TCE que la literatura científica ha denominado “pacientes que hablaron y murieron” (“*talked and died*”), ya que en éstos las lesiones secundarias son las que determinan su mortalidad (406,425).

En las últimas décadas se ha llegado a una mayor comprensión de los fenómenos que ocurren después de un traumatismo y de los mecanismos neuronales y gliales que se encuentran afectados. Esta patología celular que algunos autores han denominado lesión terciaria, comprende alteraciones en la liberación anormal de algunos neurotransmisores, en la integridad de las membranas, en las alteraciones de la homeostasis iónica o en la producción de la síntesis proteica.

<b>De origen sistémico</b>
Hipotensión arterial
Hipoxemia
Hipercapnia
Anemia
Hipertermia
Hiponatremia
Hipoosmolalidad
Hiper e hipoglucemia
Acidosis
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Coagulopatía
Infección
<b>De origen intracraneal</b>
Hipertensión intracraneal
Vasospasmo
Convulsiones
Edema cerebral
Hiperemia
Hematoma cerebral tardío
Disección carotídea
Alteración de la autorregulación cerebral

**Tabla 1. Factores capaces de producir lesión cerebral secundaria.**

### 2.3 Lesiones focales y difusas: clasificación del Traumatic Coma Data Bank

De acuerdo con Gennarelli, las lesiones traumáticas pueden dividirse en focales y difusas (117). La inclusión en uno de estos dos grupos se hace a partir de los datos que aporta la tomografía computada (TC).

Esta clasificación permite diferenciar dos grandes grupos de pacientes con un mecanismo lesivo, una clínica y unos resultados distintos. Las lesiones focales (contusiones cerebrales, laceraciones y hematomas), producen déficits neurológicos por destrucción tisular e isquemia y sólo son causa de coma cuando alcanzan un tamaño lo suficientemente importante como para provocar herniaciones cerebrales y compresión secundaria del tronco del encéfalo. Por lesión difusa entendemos aquella que no ocupa un volumen bien definido dentro del compartimento intracraneal (lesión axonal, “*swelling*” cerebral, etc.). Dentro de esta categoría se incluyen todos aquellos pacientes con un TCE grave, en coma desde el impacto y que no presentan lesiones ocupantes de espacio en la TC. Aunque esta clasificación permite orientar la actitud terapéutica inicial, tiene como principal inconveniente un reducido valor pronóstico.

A partir de los resultados del TCDB (Traumatic Coma Data Bank) se ha propuesto una nueva clasificación de las lesiones, fundamentada en la presencia o ausencia de parámetros radiológicos capaces de predecir no sólo los aumentos de la PIC sino también la mortalidad (243). Por ello, esta clasificación posibilita la realización de estudios comparativos sobre el impacto que los nuevos fármacos y los avances tecnológicos producen en el pronóstico vital y funcional del TCE. Además, es de fácil aplicación y simplifica la valoración radiológica del enfermo, actualmente es la más difundida y utilizada. El TCDB distingue cuatro tipos de lesiones difusas y dos tipos de lesiones focales en función del estado de las cisternas mesencefálicas, el grado de desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones masa > 25 cc:

- **Lesión difusa tipo I** (“patología no visible”): ausencia de lesiones cerebrales por TC.
- **Lesión difusa tipo II**: en este grupo, las cisternas mesencefálicas están presentes y la línea media está centrada o moderadamente desviada ( $\leq 5\text{mm}$ ). Pueden existir lesiones focales con un volumen igual o inferior a 25 cc, así como cuerpos extraños o fragmentos óseos. Esta categoría engloba una gran variedad de lesiones: pequeñas contusiones corticales aisladas, una contusión en el tronco encéfalo, múltiples lesiones hemorrágicas petequiales formando parte de una lesión axonal difusa, etc...
- **Lesión difusa tipo III (“*swelling*”)**: en esta categoría se incluyen aquellos pacientes en los cuales las cisternas están comprimidas o ausentes, pero en los que la línea media está centrada o presenta una desviación igual o inferior a 5 mm. Para incluir a un paciente en este grupo, no deben existir lesiones hiperdensas o mixtas con volúmenes superiores a 25 cc.
- **Lesión difusa tipo IV (“línea media desviada”)**: Existe una desviación de la línea media superior a 5 mm, pero no deben existir lesiones focales hiperdensas o mixtas de más de 25 cc de volumen.
- **Lesión focal evacuada**: cuando existe una lesión evacuada quirúrgicamente.
- **Lesión focal no evacuada**: cuando existe una lesión hiperdensa o mixta de volumen superior a 25 cc que no ha sido evacuada quirúrgicamente.

Las lesiones neurotraumáticas son procesos dinámicos por lo que en las sucesivas TC de control pueden detectarse nuevas lesiones, o modificaciones de parámetros radiológicos previos, que obliguen a cambiar la categoría del tipo de lesión.



Se ha demostrado que existe una excelente correlación entre el tipo de lesión y el resultado final del paciente (243,304). Conforme aumenta el grado de lesión difusa el porcentaje de pacientes con hipertensión intracraneal y mal pronóstico aumenta.

Uno de los grandes inconvenientes de esta clasificación es que la lesión difusa tipo II y los grupos de masa evacuada y no evacuada son categorías diagnósticas demasiado amplias. Por otra parte, debemos recordar que la valoración aislada de la clasificación del TCDB puede ser engañosa en cuanto al valor pronóstico de determinadas lesiones. Para completar la información, sería importante especificar la localización de la lesión hemorrágica, diferenciando entre lesiones extradurales, subdurales o intraparenquimatosas.

#### **2.4 Traumatismos craneales leves, moderados y graves: Escala de Coma de Glasgow**

Uno de los factores más importantes a la hora de decidir el tratamiento inicial y de valorar el resultado a largo plazo de una lesión cerebral es el nivel inicial de conciencia. En estos momentos, el “sistema de medida” más difundido y utilizado para valorar el nivel de conciencia es la Escala de Coma de Glasgow (GCS) desarrollado por Teasdale y Jennett en 1974 (427), **Tabla 2**. Esta escala resulta una herramienta útil para medir de un modo objetivo, reproducible y simple la gravedad del insulto neurológico.

La GCS cuantifica las reacciones a estímulos sonoros o dolorosos, recogiendo siempre, en caso de asimetría, la mejor respuesta. La puntuación total de la GCS es la suma de los valores de las tres subescalas, teniendo el componente motor el mayor valor pronóstico ya que es el menos artefactable. Los pacientes que abren los ojos espontáneamente, obedecen órdenes y están orientados, tienen la máxima puntuación, 15 puntos, mientras que los pacientes que no responden a estímulos

dolorosos, no abren los ojos y no responden verbalmente tienen la mínima puntuación, 3 puntos. Una puntuación menor o igual a 8 es aceptado como coma. La GCS debe ser aplicada lo más precozmente posible y repetida frecuentemente, sobretodo durante la primera hora después del accidente. Esta escala proporciona una rápida y completa evaluación neurológica además de una valoración basal con la que podrán compararse las evaluaciones posteriores. Antes de asignar una puntuación al paciente debemos descartar y corregir aquellas situaciones como la hipoxia, el shock, las intoxicaciones, que pueden magnificar el deterioro de conciencia. Si el paciente está sedado, intubado y/o relajado, debe ser registrado en la valoración.

ESCALA DE COMA DE GLASGOW					
Apertura de Ojos		Respuesta Verbal		Respuesta Motora	
Espontánea	4	Orientada	5	Obedece órdenes	6
A la orden	3	Confusa	4	Localiza el dolor	5
Al dolor	2	Palabras inapropiadas	3	Retirada al dolor	4
No los abre	1	Sonidos incomprensibles	2	Flexión anormal	3
		No responde	1	Extensión	2
				No respuesta	1

**Tabla 2. Escala de Coma de Glasgow (GCS).** Puntuación de la GCS = O+V+M. Mejor puntuación posible = 15; peor puntuación posible = 3.

La GCS post-reanimación es utilizada para categorizar la gravedad de la lesión cerebral. El TCE grave hace referencia a una GCS de 3 a 8 o a un deterioro posterior a esta puntuación; hasta hace poco, el TCE leve incluía a pacientes con una GCS de 13 a 15 y el moderado a pacientes con una GCS de 9 a 12. Tras la

última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los pacientes que presentan una puntuación de 13 en la GCS se incluyen en el grupo de TCE moderado (270), ya que los pacientes con una GCS de 13 tienen más en común con la categoría de TCE moderado que con la leve debido a su elevada incidencia de complicaciones intracraneales y a la necesidad de atención neuroquirúrgica (173,409).

### **3. Fisiología y fisiopatología de la circulación sanguínea cerebral**

El encéfalo es el sistema más organizado y complejo del cuerpo humano y uno de los órganos metabólicamente más activos. A pesar de que en el adulto sólo representa el 2-3% del peso corporal, recibe entre un 15-20% del gasto cardíaco. El volumen sanguíneo cerebral es de solamente 75 ml, la mayoría del cual ocupa el sistema venoso (vasos de capacitancia).

#### **3.1 Flujo sanguíneo cerebral**

En condiciones normales el cerebro utiliza el 20% del consumo total de  $O_2$  del organismo (3,0 y 3,8 ml/100g/min) y el 25% de la glucosa basal (31  $\mu$ mol/100g/min). La mayoría del metabolismo energético cerebral es utilizado para mantener la homeostasis iónica y la síntesis de neurotransmisores, que son requeridos para la propagación del potencial de acción y la función sináptica. Debido a que el cerebro tiene una limitada reserva energética (en forma de glucógeno), el mantenimiento de la función y de la integridad neural requiere un flujo sanguíneo alto para proporcionar un continuo suministro de sustratos productores de energía (glucosa y oxígeno). El 90% de los requerimientos energéticos cerebrales están cubiertos por la glucosa. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal en un adulto es de 50 a 54 ml/100 gr/min, lo que supone de 750 a 800 ml de sangre por minuto para la totalidad del cerebro. Pero no todas las regiones cerebrales reciben el mismo FSC, la corteza, la región frontal y precentral tienen un flujo más elevado que las

regiones posteriores y temporales. Por otra parte, la sustancia gris recibe un débito cuatro veces más elevado (80 ml/100 gr/min) que la sustancia blanca (20 ml/100 gr/min).

Las arteriolas forman el sistema de resistencia del encéfalo donde se regulan la mayor parte de las variaciones regionales o globales del FSC. De acuerdo con la ecuación de Hagen-Poiseuille, el FSC en las grandes arterias y en las arteriolas varía de forma directa a la presión de perfusión cerebral ( $P_1-P_2$ ) y a la cuarta potencia del radio (R) y de forma inversamente proporcional a la longitud del circuito (L) y a la viscosidad sanguínea ( $\eta$ ):

$$FSC = \frac{(P_1 - P_2) * \pi R^4}{8\eta L}$$

El compartimento vascular cerebral es un importante determinante de la PIC, siendo el compartimento más comúnmente manipulado en pacientes con una elastancia intracraneal anormal. Estudios clínicos y experimentales han demostrado la existencia de umbrales de FSC por debajo de los cuales ciertos aspectos de la función neuronal fallan (170,396). Cuando el FSC disminuye más del 50%, a 20 - 25 ml/100g/min, puede existir una alteración del nivel de conciencia, y el electroencefalograma (EEG) resultante es anormal. Con una caída del FSC a 16 - 18 ml/100 g/min, la función neuronal cesa (EEG y los potenciales evocados se alteran), y las bombas de iones de la membrana celular empiezan a fallar. Si este nivel de isquemia cerebral se mantiene durante horas, se producirá una lesión neuronal irreversible o infarto. Con niveles de FSC todavía más bajos tiene lugar una importante alteración del metabolismo celular que conducirá al infarto neuronal en tan sólo unos minutos.

### **3.2 Sistemas reguladores del flujo sanguíneo cerebral**

El encéfalo dispone de sofisticados mecanismos de regulación para mantener un FSC adecuado, algunos de los cuales son todavía poco conocidos.

#### **3.2.1 Regulación metabólica**

La idea de que la regulación de la circulación cerebral se halla mediada, al menos en parte, por los productos del metabolismo cerebral y de que el FSC se ajusta al metabolismo cerebral local, tiene más de 100 años. En 1890, Roy y Sherrington (350) afirmaron que, “los productos químicos del metabolismo cerebral contenidos en la linfa que baña las paredes de las arteriolas del cerebro pueden producir variaciones en el calibre de los vasos cerebrales; en respuesta, el cerebro posee un mecanismo intrínseco mediante el cual su suministro vascular puede variar localmente de acuerdo con variaciones locales de la actividad funcional”.

El mecanismo exacto por el cual se produce el acoplamiento entre el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral sigue ignorándose. Como intermediarios en el proceso se ha pensado en muchos productos metabólicos como la concentración de iones hidrógeno, la concentración extracelular de  $K^+$  y/o  $Ca^{2+}$ , los productos del metabolismo de los fosfolípidos de las membranas (tromboxano y algunas prostaglandinas), el aumento de la presión parcial de  $CO_2$  arterial ( $pCO_2$ ) o de adenosina. Sin embargo, los datos que apoyan la participación de todos estos mediadores metabólicos son poco concluyentes. El óxido nítrico (NO) también ha sido investigado como mediador del acoplamiento entre el FSC y el metabolismo durante la activación neuronal. Recientes estudios han demostrado que la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) puede causar liberación local de NO (114). Sugiriendo que la vasodilatación cerebral observada en este estudio era dependiente de la actividad neuronal mediada por el NO.

### **3.2.2 Reactividad al dióxido de carbono**

Se define como reactividad al dióxido de carbono, la respuesta del árbol cerebrovascular a los cambios de presión parcial de anhídrido carbónico ( $\text{CO}_2$ ) plasmático. El  $\text{CO}_2$  es posiblemente el vasodilatador conocido más potente de la circulación del sistema nervioso central. Por cada 1 mmHg de variación de la  $\text{pCO}_2$ , dentro de sus valores normales, el FSC cambia alrededor de 1-2 ml/100 g/ min. (0,053 y 0,046 ml/ 100 g/ min. en la sustancia gris y en la sustancia blanca respectivamente). En condiciones normales, existe una relación lineal entre el FSC y la  $\text{pCO}_2$  cuando ésta oscila entre 20 y 80 mmHg. El FSC prácticamente se duplica cuando la  $\text{pCO}_2$  aumenta de 40 a 80 mmHg y se reduce casi a la mitad cuando este valor disminuye a 20 mmHg. Fuera de estos límites, el tono cerebrovascular responde menos a los cambios en la  $\text{pCO}_2$ . Se piensa que este efecto es secundario a cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo y del tejido cerebral. Debido a que los iones no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica, pero sí el  $\text{CO}_2$ , los cambios agudos en la  $\text{pCO}_2$ , pero no en el  $\text{HCO}_3^-$ , afectan al FSC. Los cambios del FSC producidos como respuesta a una alteración de la  $\text{pCO}_2$  tienen lugar con rapidez, pero no se mantienen durante periodos prolongados de tiempo. Se conoce que el FSC se normaliza en el plazo de 6-8 horas (9,325), debido a que el pH del LCR recupera sus valores normales a consecuencia de la salida de bicarbonato. El conocimiento de este hecho es fundamental, puesto que la hiperventilación es frecuentemente utilizada para el tratamiento de la hipertensión intracraneal.

### **3.2.3 Autorregulación cerebral**

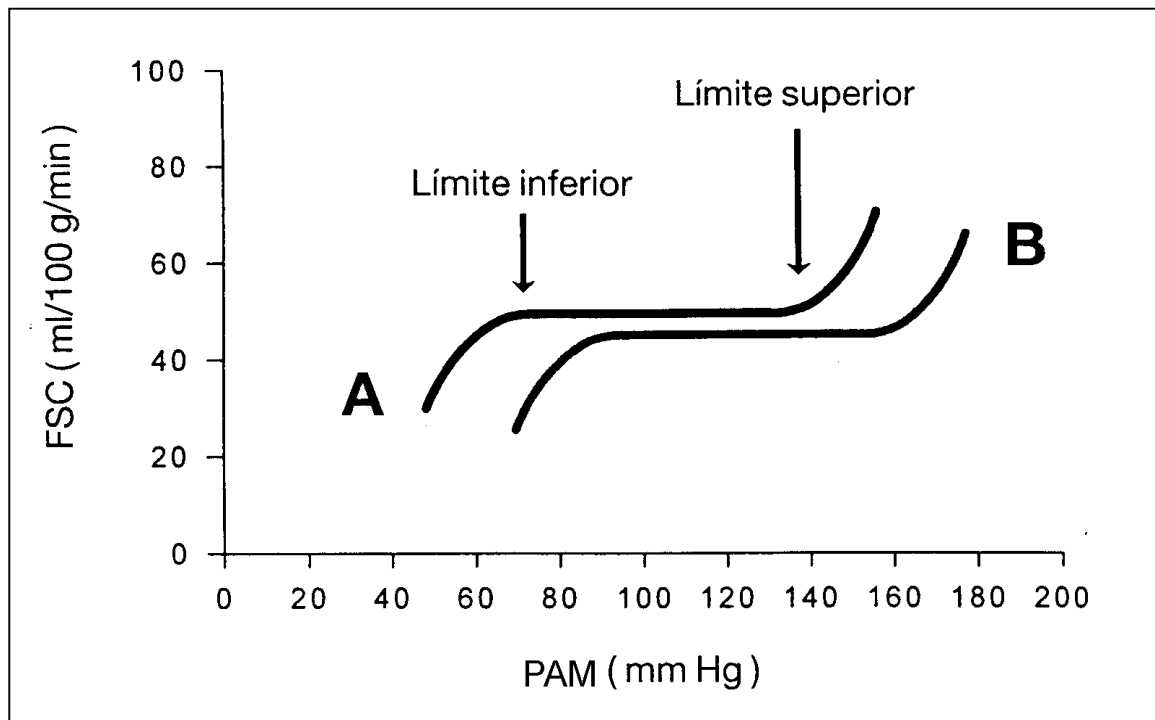
A la capacidad que tiene el encéfalo de mantener un FSC constante ante cambios de la presión arterial media (PAM) o de la presión de perfusión cerebral (PPC) en pacientes con patología neurológica aguda se ha denominado autorregulación

cerebral (ARC). La PPC es la diferencia entre la PAM y la PIC media. En individuos normales, la PAM oscila entre 80-100 mmHg, la PIC entre 5-10 mmHg, y la PPC entre 70-95 mmHg. La ARC juega además un papel protector o baroestabilizador de la microcirculación, específicamente del circuito capilar. El fenómeno de la autorregulación tiene como mecanismo responsable, la variación de la resistencia vascular arterial y arteriolar del lecho cerebrovascular con la PAM o la PPC. Se han sugerido mecanismos tanto miógenos como metabólicos para explicar la autorregulación cerebral. Los primeros implican una respuesta intrínseca de las células musculares lisas de las arteriolas cerebrales a los cambios de la PAM o PPC. La teoría metabólica sostiene que las demandas metabólicas determinan el tono arteriolar. Así, cuando la demanda del tejido excede al flujo sanguíneo, la liberación de metabolitos de los tejidos causa vasodilatación e incrementa el flujo.

En individuos normales, el intervalo de la PAM en el que la respuesta reguladora es efectiva, se halla aproximadamente entre 60-140 mmHg (o PPC entre 50-130 mmHg). El proceso es extremadamente eficaz, y aunque clásicamente se ha creído que ocurre en minutos, hay estudios que sugieren que ocurre en segundos (2,4), acelerándose el proceso durante la hipocapnia y retrasándose durante la hipercapnia. Cuando la PAM es inferior a 60 mmHg (o la PPC es menor de 50 mmHg), la dilatación vascular es máxima pero, incapaz de mantener un FSC constante. En este punto, el FSC desciende pasivamente siguiendo los valores de la PAM, **Figura 1**. Durante incrementos agudos de la PAM por encima de los 160 mmHg, o de la PPC por encima de 130 mmHg, la vasoconstricción cede con la consiguiente distensión vascular pasiva; el flujo cerebral se incrementa hasta el punto de provocar disrupciones en la barrera hematoencefálica y formación de edema cerebral.

En individuos hipertensos, la curva normal de autorregulación cerebral se encuentra desplazada hacia la derecha, es decir, la autorregulación tiene lugar en un rango de presiones más elevado que en el individuo normal, **Figura 1**. Aparentemente esto se debe a la existencia de una hipertrofia arteriolar, la cual implica una menor capacidad de relajación respecto a las arteriolas normales. Ello hace que estos

pacientes sean más resistentes a la hipertensión y más sensibles a la hipotensión arterial.



**Figura 1.** Curva de autorregulación normal (A) y en un paciente con hipertensión arterial crónica (B). El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante alrededor de los 50 ml/100g/minuto cuando no se rebasan los límites inferior o superior. Por encima y por debajo de estos umbrales, el FSC es pasivamente dependiente de la presión arterial media (PAM)/ presión de perfusión cerebral (PPC).

### 3.2.4 Variaciones en la presión parcial de oxígeno

El FSC es poco sensible a la mayoría de cambios en la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) a menos que exista hipoxia o hiperoxia (oxígeno hiperbárico). En condiciones de hipoxia el FSC no se afecta hasta que la  $pO_2$  cae por debajo de 50 mmHg (360). El FSC se duplica a valores de 30 mmHg (360), siendo el estímulo vasodilatador máximo cuando la  $pO_2$  es de aproximadamente 20 mmHg. El FSC se incrementa con el desarrollo de hipoxemia severa pero rápidamente revierte con la corrección de la  $pO_2$ . Aunque los mecanismos productores de la vasodilatación cerebral



durante la hipoxia no se conocen con exactitud, éstos podrían incluir un control neural iniciado por quimiorreceptores periféricos y/o efectos hipóxicos vasculares directos mediados por la acidosis láctica (360). En condiciones de hiperoxia el FSC disminuye moderadamente, así a 1 atmósfera de oxígeno, el FSC se reduce en un 15%.

### **3.2.5 Regulación neurogénica**

Existen muchas pruebas acerca de la extensa innervación de la vasculatura cerebral. La densidad de la innervación disminuye con el tamaño del vaso sanguíneo y, al parecer, el efecto nervioso máximo es el que se ejerce sobre las arterias cerebrales de mayor calibre. Es probable, por tanto, que el control nervioso tenga mayor importancia en la regulación del FSC en áreas cerebrales extensas que a nivel puramente local. En dicha innervación participan varios sistemas nerviosos, tanto de origen extracraneal como intracraneal: el sistema colinérgico, el sistema adrenérgico (simpático y parasimpático), y el sistema serotoninérgico (360). Aunque las vías intracraneales son menos conocidas, en modelos experimentales existen bastantes pruebas sobre el origen de la innervación en varios núcleos (locus ceruleus y el núcleo dorsal del rafe). La evidencia más clara de la importancia funcional de los efectos nerviosos procede de los estudios sobre la autorregulación del FSC. Así, el shock hemorrágico, en el que existe un estado de hipertensión simpático, provoca la aparición de un FSC menor (a una presión arterial determinada) que el observado al provocar hipotensión mediante fármacos simpaticolíticos. Esto se debe probablemente a que, durante el shock, existe un efecto vasoconstrictor mediado por el sistema simpático que desplaza la curva de autorregulación a la derecha (360). Aunque no están claras las contribuciones de los mecanismos humoral y nervioso a este fenómeno, en algunas especies existe ciertamente un componente nervioso, y así en el mandril se ha comprobado que la denervación simpática aumenta el FSC durante el shock hemorrágico.

### **3.2.6 Viscosidad sanguínea**

El determinante más importante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito. En los individuos sanos, probablemente la variación del hematocrito dentro de los márgenes normales (del 33 al 45%) provoca probablemente alteraciones sin importancia del FSC. Sin embargo, sobrepasados estos límites, los cambios pueden resultar más evidentes. Así, en la policitemia vera, el aumento de la viscosidad sanguínea produce un aumento importante de la resistencia vascular cerebral (RVC) que, a su vez, es capaz de reducir en un 50% los valores normales del FSC (333). En la anemia, en cambio, hay una disminución de la RVC y el consiguiente aumento del FSC, sin embargo, éste puede tener su origen no sólo en la reducción de la viscosidad, sino también en una respuesta a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El efecto de la reducción de la viscosidad sobre el FSC resulta más obvia en los casos de isquemia cerebral focal, donde probablemente es ya máxima la vasodilatación alcanzada en respuesta a la alteración del aporte de oxígeno. En esta situación, la reducción de la viscosidad conseguida por hemodilución provoca la aparición de aumentos del FSC en el territorio isquémico (69,150,199).

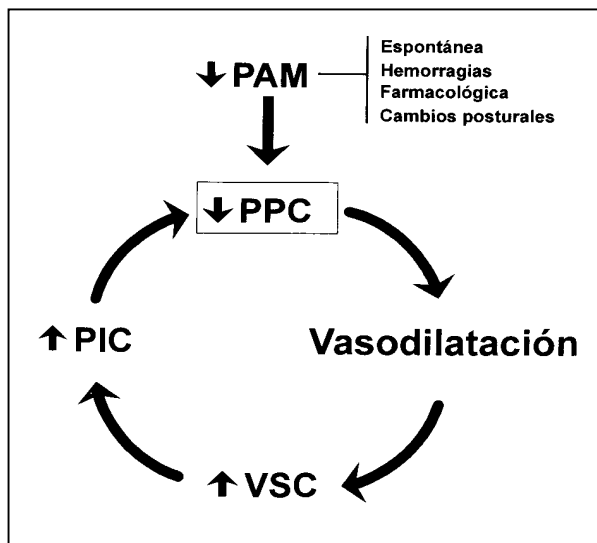
## **4. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en los traumatismos craneoencefálicos graves**

Tras el TCE grave, el consumo metabólico cerebral de oxígeno ( $CMRO_2$ ) se reduce entre un tercio y la mitad, mientras que el FSC puede estar disminuido, normal, o elevado. La reducción del  $CMRO_2$  es proporcional al descenso en la GCS (283). Si el FSC se mantiene acoplado al  $CMRO_2$ , también estará disminuido. Sin embargo, el acoplamiento entre flujo sanguíneo y metabolismo cerebral es mantenido sólo en el 45% de pacientes con TCE en coma (283). En estos pacientes, el FSC aumenta

o disminuye independientemente del índice metabólico cerebral, por lo que el índice entre el  $\text{CMRO}_2$  y el FSC varía, lo que se refleja en las  $\text{AVDO}_2$ .

La autorregulación es una respuesta fisiológica altamente sensible a cualquier factor agresivo. Los traumatismos, la hipercapnia y la hipotensión son, entre otras, agresiones capaces de alterar, por lo menos de forma temporal, los mecanismos normales de autorregulación. A pesar de que la etiología de las alteraciones de la autorregulación cerebral es multifactorial, se ha establecido que breves períodos de tiempo con una perfusión cerebral inadecuada, conducen a una rápida formación de ácido láctico, existiendo una relación directa entre la acidosis tisular cerebral y la aparición de un trastorno de la autorregulación. Se ha observado que la prevalencia de alteraciones de la ARC en la fase aguda del TCE grave es superior al 50% (267,283,356). Recientes estudios han apuntado que los pacientes con TCE grave requieren una PPC de al menos 70 mmHg para reducir insultos isquémicos (60,348).

Cuando la autorregulación está intacta el mantenimiento de una PPC adecuada ayudará a prevenir la hipertensión intracraneal. Un descenso de la PPC provocaría una vasodilatación arteriolar refleja que aumentaría el volumen sanguíneo cerebral y por lo tanto la presión intracraneal (PIC), “cascada vasodilatadora”. Mientras que un aumento de la PPC produciría un descenso de la PIC debido a una vasoconstricción refleja (cascada vasoconstrictora). La “cascada vasodilatadora” y “vasoconstrictora” de Rosner es útil para comprender este proceso, **Figura 2** (347). Este modelo de vasodilatación y vasoconstricción no pueden ser aplicados cuando la PPC cae por debajo del umbral inferior de autorregulación o excede el límite superior.



**Figura 2. Cascada vasodilatadora.** PPC: Presión de perfusión cerebral, VSC: Volumen sanguíneo cerebral, PIC: presión intracraneal, PAM: presión arterial media. Esquema modificado de Rosner (347).

Mientras que el límite inferior de autorregulación de la PPC parece estar en el rango de 50-70 mmHg, el límite superior no está bien definido. El mantenimiento de PPC altas en pacientes con ARC alterada o abolida provoca un aumento del volumen sanguíneo cerebral y por lo tanto de la PIC (105,283). La sobrecarga mantenida del circuito capilar facilita el edema cerebral vasogénico e hidrostático perpetuando la hipertensión intracraneal (360). En estos pacientes, podría aplicarse el esquema terapéutico propuesto por Asgeirsson y colaboradores denominado “concepto de Lund” (19,20). Estos autores proponen reducir con prudencia la PAM, mediante el uso de hipotensores sistémicos que no produzcan vasodilatación cerebral. Aunque este esquema terapéutico podría ser el apropiado para tratar a pacientes con una ARC alterada o abolida, los riesgos que conlleva la hipotensión deben ser valorados.

La autorregulación cerebral y la reactividad al CO<sub>2</sub> son fenómenos independientes que con gran frecuencia se alteran de forma aislada. A esta situación, que en general se caracteriza por la preservación de la reactividad al CO<sub>2</sub> y la alteración de la autorregulación, algunos autores la han denominado “vasoparálisis dissociada”. En el contexto de los TCE graves, es muy importante conocer el grado de

reactividad cerebrovascular de un paciente, puesto que la eficacia de medidas terapéuticas tales como la hiperventilación, la osmotherapia y los barbitúricos, estará correlacionada con la preservación de su actividad vasomotora. En la mayoría de pacientes con un TCE grave la reactividad al  $\text{CO}_2$  está preservada (68,290), por lo tanto, en estos pacientes, se dispone de una potente arma para reducir la PIC, pero la vasoconstricción arteriolar inducida por la hipocapnia puede ser causa de isquemia cerebral. En consecuencia, la repercusión de la hiperventilación sobre el FSC debe ser monitorizada cuando se utiliza de forma agresiva y mantenida. La abolición de la reactividad a la  $\text{pCO}_2$  va asociada a un mal pronóstico.

## **5. Monitorización de la hemodinámica cerebral**

La elevada prevalencia de lesiones isquémicas cerebrales y de alteraciones de los mecanismos de control del FSC en los pacientes con TCE grave hacen necesaria la monitorización del FSC y/o del metabolismo cerebral. Durante más de cuatro décadas han sido utilizadas una gran variedad de técnicas para medir el FSC que generalmente no han sido aplicadas en la práctica clínica. El estado actual de la monitorización del FSC se puede equiparar a la monitorización de la PIC de hace aproximadamente 30 años. La medición del FSC proporciona una información extremadamente útil en el manejo de pacientes neurológicos críticos, la cual no puede ser obtenida de otra manera:

1. ¿La causa de un nuevo o progresivo déficit neurológico es un FSC anormal?
2. ¿Está el FSC próximo al umbral de isquemia?
3. ¿Está el FSC en el rango de hiperemia?
4. ¿El FSC está aumentando o disminuyendo?
5. ¿La autorregulación o vasorreactividad están alteradas?
6. ¿El tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre el FSC?

El método clínico ideal para medir el FSC debería ser transportable; fiable y preciso; no invasivo; tener capacidad para hacer mediciones continuas o frecuentemente repetibles; y ser fácil de usar y barato. En la actualidad, en el mercado no hay ningún método para medir el FSC que tenga todas estas características. Sin embargo, disponemos de muchos métodos clínicos que pueden proporcionar medidas cuantitativas de FSC global o regional.

Los métodos indirectos de estudio del FSC se basan en los trabajos de Fick. En 1870, este autor, calculó el gasto cardíaco a partir de la relación entre el volumen de oxígeno absorbido cada minuto por los pulmones y las diferencias arteriovenosas de oxígeno (104). En 1912, Krogh y Lindhard, fueron los primeros en utilizar el óxido nitroso para medir el flujo de sangre a través de los pulmones y, de aquí, el gasto cardíaco (207). Posteriormente, Kety y Schmidt aplicaron el principio de Fick utilizando óxido nitroso como trazador, para estimar cuantitativamente el flujo sanguíneo cerebral en humanos (177). Aplicando el mismo principio ha sido utilizado el xenón, kriptón u otros trazadores. Sin embargo, la determinación del FSC con estas técnicas convencionales o con métodos de imagen tomográfica radionuclear (PET, SPECT) es compleja, requiere una técnica sofisticada y no puede realizarse de forma continua. La necesidad de estudios simples, repetibles, e incluso continuos del FSC, hace que métodos indirectos tales como la medición de las diferencias arterio-yugulares de oxígeno ( $AVDO_2$ ) o de otras variables hemometabólicas derivadas de la oxihemoglobina a nivel del bulbo de la yugular, el Doppler Transcraneal y la espectroscopia por infrarrojos, vayan siendo incorporados, progresivamente, como sistemas de monitorización complementarios a la PIC para el manejo de pacientes con un TCE grave.

### **5.1 Técnicas de oximetría yugular: $AVDO_2$ , $CEO_2$ y $SjO_2$**

A partir de un catéter retrógrado introducido en el bulbo de la yugular puede ser monitorizada la saturación de la hemoglobina ( $SjO_2$ ), el coeficiente de extracción de oxígeno ( $CEO_2$ ) y las diferencias arterio-yugulares de  $O_2$  ( $AVDO_2$ ) (76). Todos estos

parámetros reflejan la situación global de la oxigenación cerebral, no permitiendo efectuar extrapolaciones a nivel regional.

El principio de Fick permite calcular el FSC a partir de la relación entre el consumo metabólico cerebral de  $O_2$  ( $CMRO_2$ ) y las **diferencias arterio-yugulares de  $O_2$**  ( $AVDO_2$ ):  $FSC = CMRO_2 / AVDO_2$ . En condiciones normales, el flujo sanguíneo aumenta o disminuye en función de los requerimientos metabólicos tisulares. En esta situación, existe un acoplamiento entre el FSC y el  $CMRO_2$  que hace que las  $AVDO_2$  permanezcan constantes. Los individuos en coma presentan una reducción del  $CMRO_2$  (283). Por lo tanto, en estos pacientes el FSC también disminuirá si se mantiene acoplado al  $CMRO_2$ . Sin embargo, los pacientes con un TCE grave frecuentemente presentan una alteración de los mecanismos reguladores del FSC, que hace que el FSC esté disminuido, normal o alto, independientemente de la reducción del  $CMRO_2$  (283,339). En estos casos, la relación entre  $CMRO_2$  y FSC puede variar, y los valores de las  $AVDO_2$  constituyen una estimación indirecta del FSC. En general se acepta que unas  $AVDO_2$  normales sugieren un correcto acoplamiento entre FSC y  $CMRO_2$  (normoperfusión), unas  $AVDO_2$  bajas indican que el FSC es excesivo respecto a los requerimientos metabólicos cerebrales (hiperemia) y que unas  $AVDO_2$  altas informan de un FSC insuficiente para mantener el  $CMRO_2$  (hipoperfusión) (75,76,339).

En 1987, Robertson y col. (338) observaron que en situación de bajo FSC, inicialmente el  $CMRO_2$  permanece constante gracias a un incremento del índice de extracción de oxígeno. Si el FSC sigue disminuyendo, este efecto compensador es insuficiente y aparece la isquemia, el  $CMRO_2$  disminuye y se incrementa la producción cerebral de lactatos. Según sus resultados, un  $CMRO_2$  inferior a  $0,6 \mu\text{mol/g/min}$  con una producción cerebral de lactatos superior a  $0,06 \mu\text{mol/g/min}$  traducen la existencia de lesiones cerebrales compatibles con isquemia/infarto. Posteriormente, el mismo grupo de investigadores, calculó la cantidad de glucosa que se metaboliza por vía anaerobia y por vía aerobia, estableciendo el llamado índice lactato-oxígeno (LOI), a través de la fórmula:  $LOI = - AVDL/AVDO_2$  (339), en donde las AVDL representan a las diferencias arterio-yugulares de lactatos. El valor

normal del LOI es  $< 0,03$ . Un  $\text{LOI} \geq 0,08$  es indicativo de una situación de isquemia –infarto, o de una hipoperfusión suficientemente importante como para alterar el metabolismo cerebral. A partir de determinaciones paralelas del FSC a través de la técnica de Kety-Schmidt y de las  $\text{AVDO}_2$ -AVDL, observaron que en situaciones de isquemia-infarto cerebral ( $\text{LOI} \geq 0,08$ ) las  $\text{AVDO}_2$  eran variables y podían no estimar los verdaderos valores del flujo sanguíneo (339).

El cálculo de las  $\text{AVDO}_2$  no requiere una tecnología especializada, es mínimamente invasivo, puede realizarse a la cabecera del enfermo y repetirse cuantas veces sea necesario. Se deberá tener en cuenta que las  $\text{AVDO}_2$  ofrecen una estimación del FSC global y que para que esta metodología sea válida deben cumplirse tres requisitos:

1. El  $\text{CMRO}_2$  debe permanecer constante entre las distintas determinaciones.
2. La saturación de la oxihemoglobina en el bulbo de la yugular ( $\text{SjO}_2$ ) debe reflejar la saturación venosa cerebral. Tan solo un 2-3%, como máximo un 7%, de la sangre del bulbo de la yugular procede de estructuras extracerebrales (meninges y órbita) (393).
3. La hemoglobina (Hb) no debe variar entre las distintas determinaciones.

Cruz y col., alegando que la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina es la misma para la sangre arterial que para la sangre venosa, describieron el **coeficiente de extracción de oxígeno** ( $\text{CEO}_2$ ) (76,78). Este equivale a la diferencia arterio-yugular de la saturación de la oxihemoglobina ( $\text{CEO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{SjO}_2$ ), su valor normal oscila entre 24-42% (78). Al igual que con las  $\text{AVDO}_2$ , la relación entre el FSC y el  $\text{CEO}_2$  se establece de forma inversa (cuando el FSC aumenta el  $\text{CEO}_2$  disminuye, y cuando el FSC disminuye el  $\text{CEO}_2$  aumenta). Si el  $\text{CMRO}_2$  es constante, el  $\text{CEO}_2$  estima de forma indirecta el FSC. A diferencia de las  $\text{AVDO}_2$ , el  $\text{CEO}_2$  no está afectado por los cambios de la hemoglobina. Miller (259) y Cruz y col. (77) han observado que la disminución de la hemoglobina puede producir falsos descensos de las  $\text{AVDO}_2$  y, por lo tanto, infraestimar reducciones del FSC. Por ello, estos autores consideran que en casos de anemia importante, los



acontecimientos metabólicos cerebrales quedarían mejor reflejados a partir del cálculo del  $\text{CEO}_2$ .

Probablemente la  **saturación de la oxihemoglobina yugular**  ( $\text{SjO}_2$ ) es el parámetro más utilizado para estimar el FSC. Es un método relativamente simple que permite obtener una información continua respecto al balance existente entre el aporte de oxígeno y las demandas metabólicas del cerebro. Asumiendo un contenido arterial de oxígeno y un  $\text{CMRO}_2$  constante, los cambios de la  $\text{SjO}_2$  reflejaran cambios directamente proporcionales del FSC. Los valores de normalidad de la  $\text{SjO}_2$  se han establecido entre 55-70% con un valor medio del 61,8% (120). La determinación de la  $\text{SjO}_2$  por espectrofotometría de reflectancia fibroptica proporciona lecturas continuas de este parámetro que permiten detectar alteraciones subclínicas del equilibrio entre la demanda y el aporte de  $\text{O}_2$  que podrían pasar desapercibidos con los cálculos esporádicos de las  $\text{AVDO}_2$ . No obstante, debe tenerse en cuenta que un incremento de la  $\text{SjO}_2$  puede reflejar un aumento del FSC, un incremento del contenido arterial de  $\text{O}_2$  o una reducción del  $\text{CMRO}_2$ . El diagnóstico diferencial exige el cálculo simultáneo de la saturación de la oxihemoglobina arterial y de las  $\text{AVDL}$ .

La **Tabla 3** muestra los valores normales de las variables descritas de la hemodinámica y el metabolismo cerebral.

$\text{AVDO}_2$ :	1,7 – 3,8 $\mu\text{mol/ml}$ (178)
$\text{CMRO}_2$ :	3,3 $\text{ml/min/100g}$
$\text{SjO}_2$ :	55-70% (120)
$\text{CEO}_2$ :	24-42% (78)
$\text{AVDL}$ :	$\leq -0,42$ $\mu\text{mol/ml}$ (120)

**Tabla 3:** Valores normales de las diferencias arterio-yugulares de oxígeno ( $\text{AVDO}_2$ ), del consumo metabólico cerebral de oxígeno ( $\text{CMRO}_2$ ), de la saturación yugular de oxígeno ( $\text{SjO}_2$ ), del coeficiente de extracción cerebral de oxígeno ( $\text{CEO}_2$ ) y de las diferencias arterio-yugulares de lactatos ( $\text{AVDL}$ ).

## **5.2 Presión parcial de oxígeno tisular cerebral (PtiO<sub>2</sub>)**

Recientemente, en la práctica clínica, ha sido introducida la monitorización de la presión parcial de oxígeno tisular cerebral (PtiO<sub>2</sub>) (87,184,254). Mediante la inserción en la sustancia blanca de un catéter polarográfico tipo Clark (Ø5 mm. y área de sensibilidad de 7 mm<sup>2</sup>) conectado a un monitor Licox se obtiene la presión parcial de oxígeno disuelto en el intersticio cerebral. El valor de la PtiO<sub>2</sub> es el resultado entre el aporte de oxígeno al tejido y las necesidades del metabolismo energético oxidativo cerebral, ya que el oxígeno difunde libremente a través de la membrana celular y la distancia entre la mitocondria y el intersticio es mínimo. Las medidas de la PtiO<sub>2</sub> parecen ser un método fiable, seguro y estable, con menos defectos técnicos que la SjO<sub>2</sub>, y más adecuado para una monitorización prolongada. El principal inconveniente de esta técnica es que proporciona una medida local de un área cerebral de 14 mm<sup>2</sup>. Van Santbrink y col. (439) han sugerido que, para que los valores de la PtiO<sub>2</sub> sean indicativos de la oxigenación cerebral global, el catéter debe ser colocado en una área cerebral relativamente sana. Estos mismos autores establecen el rango normal de la PtiO<sub>2</sub> entre 25-30 mmHg, y observan que valores de PtiO<sub>2</sub> < 5 mmHg en pacientes con TCE grave se asocian a un mal pronóstico. Kiening y col. (184), observaron que el umbral hipóxico de 8,5 mmHg en la PtiO<sub>2</sub> (rango entre 3-12 mmHg) se correlacionaba con una SjO<sub>2</sub> de 50%, por lo que propusieron que valores de PtiO<sub>2</sub> ≤10 mmHg, en la práctica clínica, deben ser considerados “hipóxicos”. Estudios clínicos preliminares han sugerido la asociación entre episodios de PtiO<sub>2</sub> ≤15 mmHg y un pobre resultado o muerte (438,439).

## **5.3 Doppler transcraneal**

El doppler transcraneal (DTC), introducido por Aaslid en 1982 (3), es una técnica no invasiva que permite obtener información acerca de la localización y la velocidad del flujo de las arterias de gran calibre, mediante un flujómetro bidireccional que emite señales pulsadas de 2 MHz de frecuencia a través de un cristal

piezoeléctrico. Las señales de velocidad de los eritrocitos se presentan como una onda pulsátil que se denomina sonograma, es positivo el flujo que se dirige al transductor, y negativo el que se aleja del transductor. Para obtener la señal, la sonda se sitúa sobre las zonas de mayor sonolucencia craneal o ventanas óseas, la escama temporal es la más utilizada ya que permite acceder a toda la circulación anterior y a los segmentos P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> de la posterior. El foramen magno se utiliza para estudiar la circulación posterior, y la órbita para examinar el sifón carotídeo y la arteria oftálmica. De la señal sonográfica se obtiene: la morfología del sonograma; valores del pico de velocidad sistólica, velocidad diastólica final, velocidad media o amplitud pulsátil; y el estado de las resistencias cerebrovasculares. Los datos más significativos que ofrece el DTC son la cuantificación de las velocidades de flujo, los valores normales de la velocidad media se expresan en la **tabla 4**, y la estimación de las resistencias cerebrovasculares. Estas últimas se evalúan mediante el índice de pulsatilidad de Gosling (velocidad sistólica – velocidad diastólica / velocidad media), que es el más difundido y estudiado, y el índice de resistencia de Pourcelot (velocidad sistólica – velocidad diastólica / velocidad sistólica).

A. carótida interna	54±13 cm/seg
A. cerebral media	62±12 cm/seg
A. cerebral anterior	50±12 cm/seg
A. cerebral posterior	42±10 cm/seg
A. vertebral	38± 9 cm/seg
A. basilar	42±10 cm/seg
Índice de pulsatilidad	<1
Índice de resistencia	<0,6

**Tabla 4. Valores normales de los hallazgos del doppler transcraneal.** A: arteria.

El DTC no cuantifica el FSC, ya que si bien éste puede calcularse multiplicando la velocidad media de flujo por el área de sección transversal de la arteria en el punto de insonación, con el DTC no podemos conocer el diámetro de la arteria intracraneal, de modo que es imposible valorar el FSC real. Sin embargo, dado que

la velocidad de flujo es directamente proporcional al FSC, e inversamente proporcional al radio del vaso, si este último no se modifica, cualquier aumento o descenso de la velocidad media va a depender de cambios en el FSC. Por lo tanto, el DTC permite estimar de forma indirecta el FSC, el estado de las resistencias cerebrovasculares distales a través del índice de pulsatilidad y el de resistencia, e identificar estenosis vasculares focales. Existen estudios que observan una buena correlación entre las medidas reales del FSC y los cambios producidos en el DTC (35,455,456), aunque los valores absolutos de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media no han mostrado tener una relación exacta con el FSC medido por Xenon<sup>133</sup> (38,139).

El uso del DTC en el TCE, inicialmente, estaba dirigido a detectar la aparición de vasoespasmo en aquellos pacientes que presentaban una hemorragia subaracnoidea postraumática (361). No obstante, su gran difusión ha hecho que diversos autores lo apliquen para determinar el estado hemodinámico cerebral de pacientes con un TCE, examinar la reactividad cerebrovascular a los cambios de pCO<sub>2</sub>, la autorregulación cerebral, el efecto de ciertos fármacos sobre el FSC, orientar el pronóstico, e incluso para confirmar el diagnóstico de muerte cerebral (57,59). A pesar de sus múltiples aplicaciones el DTC presenta una serie de inconvenientes que deben ser tenidos en cuenta: requiere personal experto para interpretar adecuadamente la información, existen variantes anatómicas e interhemisféricas difíciles de diferenciar de verdaderos hallazgos patológicos, el valor absoluto de la velocidad del flujo puede variar según la edad, el sexo, el hematocrito, la pCO<sub>2</sub>, la actividad metabólica cerebral, el gasto cardíaco y otras variables (57,59). Por otra parte, el DTC no ofrece una información directa de la microcirculación, zona en la que se desarrollan la mayor parte de los fenómenos patogénicos que intervienen en las lesiones secundarias de los TCE graves. Además, algunos autores han referido la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre la existencia de estenosis o espasmo y el aumento de FSC (57).

Por lo tanto, la ultrasonografía transcraneal mediante doppler pulsado es en la actualidad una herramienta útil en cuidados neurológicos y neuroquirúrgicos

fundamentalmente para la monitorización del vasoespasmo tras hemorragia subaracnoidea. Los inconvenientes que presenta hacen necesaria, en algunos casos, la utilización de sistemas que permitan obtener una información complementaria.

#### **5.4 Microdiálisis cerebral**

La microdiálisis cerebral, recientemente introducida en la neurotraumatología clínica, es un sistema de monitorización invasivo que permite detectar variaciones bioquímicas en una área limitada del cerebro. La microdiálisis representa un compromiso entre el deseo ideal y la situación de monitorización neuroquímica actualmente no disponible, la cual debería proporcionar una información detallada y continua de los diferentes componentes intracraneales. La microdiálisis, mediante un sistema de muestreo, permite disponer de una monitorización continua de los cambios metabólicos producidos en el medio extracelular de una área determinada del parénquima cerebral (127). El catéter de microdiálisis es un tubo a través del cual un líquido de diálisis es bombeado a baja velocidad (2-10  $\mu\text{ml/min}$ ). Una pequeña porción del tubo que queda colocado en el parénquima cerebral tiene una membrana de diálisis pequeña que es permeable a sustancias de bajo peso molecular. Con esta técnica se practica un muestreo continuo que se fracciona en intervalos de tiempo predeterminados (5-30 minutos) y se analiza, generalmente, con sistemas de cromatografía de alta presión. Esta técnica permite monitorizar la concentración extracelular de neurotransmisores (aminoácidos, sustancia P...), piruvato, lactato, poliaminas y otros metabolitos de interés en la lesión cerebral traumática. Aunque la microdiálisis cerebral es una técnica prometedora, su complejidad, requerimientos técnicos y elevado coste limitan su utilización en la práctica clínica.

## **6. Fisiopatología de la presión intracraneal**

La hipertensión intracraneal (HIC) incontrolable es causa frecuente de muerte en pacientes con TCE grave, y en los supervivientes aumentos sostenidos de la PIC se asocian a un mal pronóstico (260,365). En la mitad de los pacientes que presentan una masa intracraneal y en una tercera parte de los que presentan una lesión cerebral difusa existe HIC (233). La mitad de los pacientes que han presentado una PIC alta mueren a pesar de realizar cirugía descompresiva y aplicar otros tratamientos. Recientes datos evidencian que el resultado y la morbilidad del TCE grave está directamente relacionado con el tiempo en el que se rebasa el umbral crítico de 20 mmHg (46). Cuando aumenta la PIC, el gradiente de presión disponible para perfundir el encéfalo disminuye pudiendo ello ser causa de lesiones isquémicas. Por otra parte, una PIC elevada sostenida puede tener un efecto directo sobre el tejido neural a pesar de una adecuada perfusión. Sin embargo, los dos principales objetivos que se pretenden conseguir con el tratamiento de la HIC son: el mantenimiento de una PPC (PAM – PIC) adecuada, y la optimización del aporte de oxígeno necesario para cubrir las necesidades metabólicas del encéfalo.

### **6.1 Dinámica intracraneal**

El espacio intracraneal está limitado por un estuche óseo no distensible comunicado únicamente con el exterior por el agujero occipital y por diminutos orificios destinados al paso de estructuras vasculoneurales. Los tres principales componentes del volumen del espacio intracraneal son el parénquima cerebral (80%), el líquido cefalorraquídeo (LCR) (10%) y el volumen sanguíneo cerebral (10%). Es necesaria una fuerza mayor de 10.000 toneladas para reducir el volumen cerebral normal a la mitad (238). Por lo tanto, el tejido cerebral es virtualmente incompresible. Las relaciones entre presión y volumen en el conjunto craneoespinal vienen definidas por la modificación de la teoría de Monro-Kellie (225). Esta teoría mantiene que dado que el espacio craneoespinal es inextensible, en el adulto, y

que los componentes del mismo son físicamente incompresibles, el aumento de cualquiera de ellos (parénquima cerebral, LCR o volumen sanguíneo), debe ir necesariamente acompañado de una disminución de uno o más de los otros compartimentos de forma que el volumen total permanezca siempre constante.

Por convención se considera a la PIC como la presión hidrostática del LCR medida en el espacio subaracnoideo lumbar o a nivel intraventricular. En condiciones normales, se ha demostrado que la presión tisular del parénquima cerebral es similar aunque no exacta a la del LCR (237). Si la PIC observada durante un periodo de tiempo no varía, se considera que los diferentes mecanismos que controlan la PIC están en equilibrio (39). En esta situación de equilibrio, la PIC media va a depender de tres variables: el volumen de producción de LCR ( $I_f$ ), la resistencia que ofrece el sistema reabsortivo de cada individuo a la circulación y absorción del LCR ( $R_{out}$ ), y de la presión venosa del espacio intracraneal, reflejo más o menos exacto de la presión existente a nivel del seno longitudinal superior ( $P_{ss}$ ) (39). Las relaciones entre estos tres parámetros vienen expresadas en la siguiente ecuación (39):

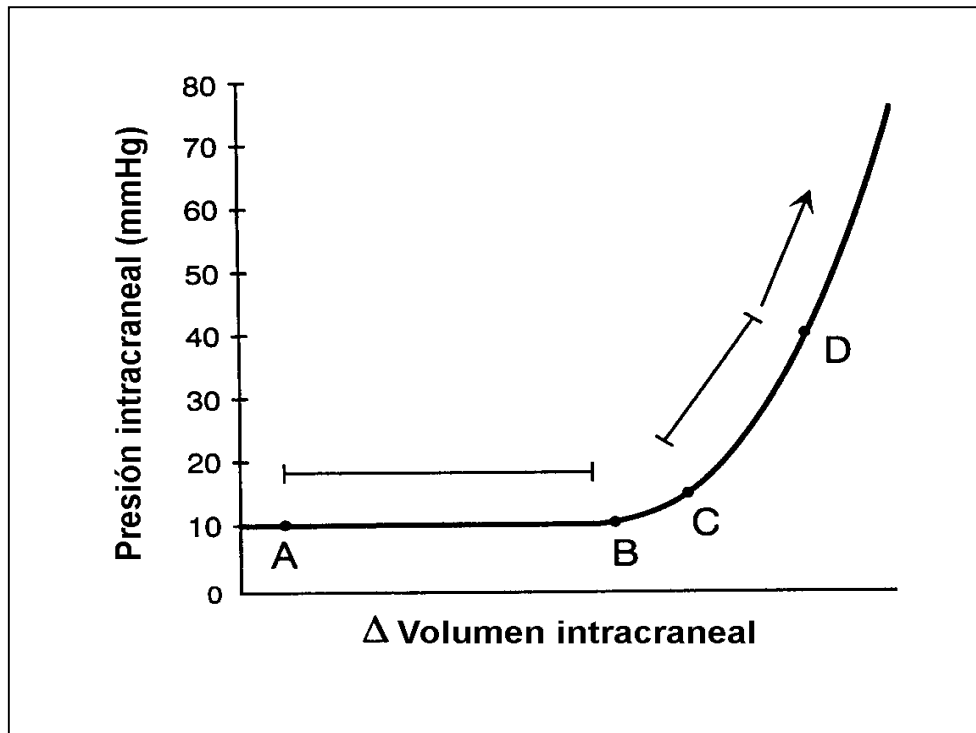
$$PIC = (I_f \times R_{out}) + P_{ss}$$

El LCR es producido a razón de  $0,35-0,45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , lo que equivale a  $500 \text{ ml} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ . El volumen total de LCR, en el adulto, es aproximadamente de 150 ml, el 50% se encuentra en el compartimento intracraneal. Dentro del rango de presiones aceptadas como normales, la producción de LCR puede considerarse un fenómeno independiente de la PIC. Sólo a niveles muy elevados parece existir una relación entre la PIC y la producción de LCR (39).

Para la mayoría de autores, la PIC normal en el adulto, en decúbito supino, oscila entre 5-15 mmHg, mientras que en niños de 1 a 5 años el límite superior se sitúa entre 3-5 mmHg. Siendo, éste, de 0-3 mmHg en el recién nacido (232). En el lactante es posible registrar una PIC negativa, representando en sí otro problema dentro de la comprensión de la biomecánica intracraneal.

Las relaciones que existen entre presión y volumen en el espacio craneoespinal vienen expresadas por la llamada curva presión volumen de forma hiperbólica (258). Toda perturbación del equilibrio volumétrico existente en el espacio intracraneal provoca una respuesta compensadora, que es la base del llamado periodo de “compensación espacial” o segmento horizontal de la curva presión/volumen, **Figura 3**. Durante este periodo, los incrementos de volumen son neutralizados por desplazamientos equivalentes de LCR y/o de la sangre contenida en las venas corticales, manteniéndose la PIC dentro de los límites normales (161,225). Los mecanismos compensadores están limitados en el tiempo, siendo por esta razón que los incrementos lentos de volumen, como es el caso de los tumores cerebrales, se compensan con mayor efectividad que los aumentos bruscos que aparecen en situaciones agudas tales como los hematomas intracerebrales espontáneos, las hidrocefalias agudas, etc (390). Dentro del periodo de compensación espacial, los valores absolutos de la PIC pueden ser normales, dando lugar a una situación de falsa tranquilidad. El análisis de la onda pulsátil, y las medidas directas o indirectas de la compliancia cerebral (Incremento de Volumen/Incremento de Presión) o de su valor inverso, la elastancia, son de gran efectividad para el diagnóstico precoz de estas fases, en las que pequeños aumentos de volumen pueden descompensar un estado de equilibrio inestable (74,161). En la segunda parte de la curva presión volumen (**Figura 3**) hay un agotamiento de los “buffers” fisiológicos, pequeños incrementos de volumen provocan grandes cambios en la PIC.





**Figura 3. Curva presión-volumen.** La parte aplanada de la curva (entre los puntos A-B) corresponde al periodo de “compensación espacial” en el cual, los aumentos de volumen provocan cambios mínimos sobre el valor absoluto de la presión intracraneal debido a que los mecanismos compensadores entran en acción. En la parte vertical de la curva (entre los puntos C-D) la elastancia del espacio intracraneal está aumentada y pequeños cambios en el volumen generan grandes cambios de la presión intracraneal. En esta fase, los “buffers” fisiológicos han sido agotados.

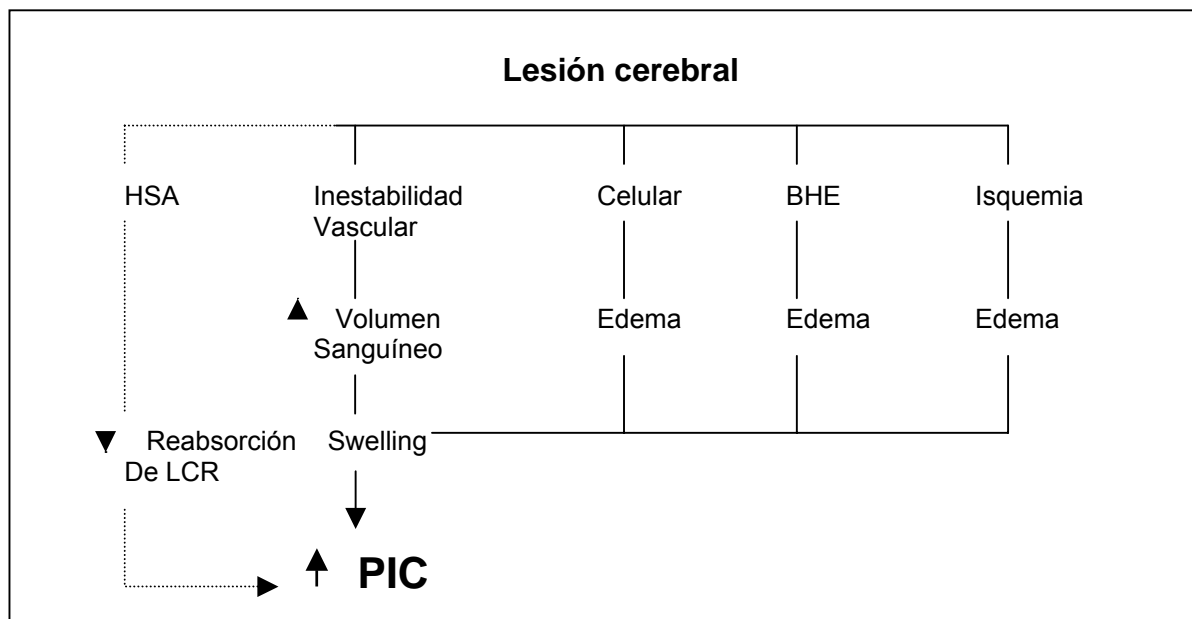
## 6.2 Hipertensión intracraneal

La HIC traduce, básicamente, una alteración del volumen del espacio intracraneal. El valor de PIC a partir del cual se considera HIC se sitúa entre 15 y 25 mmHg. Generalmente, se inicia tratamiento cuando éste es mayor de 20 mmHg excepto cuando existen lesiones en la zona profunda del lóbulo temporal o frontal. En estos casos, el tratamiento se inicia cuando la PIC excede 15 mmHg ya que éstas producen compresión del tronco cerebral con niveles de PIC más bajos (239).

Tras el TCE se inician una gran variedad de insultos que son capaces de aumentar la PIC, **Figura 4**. Así en la hemorragia subaracnoidea, hay una aumentada

## II. Conceptos básicos: TCE

resistencia a la reabsorción del LCR debido a la sangre acumulada en las cisternas de la base y de la convexidad. En dos terceras partes, de los pacientes que han sufrido un TCE y presentan HIC, el aumento de la PIC es atribuido al componente vascular, debido a un aumento del volumen sanguíneo cerebral o a un aumento del contenido de agua tisular (119).



**Figura 4. Factores que aumentan la presión intracraneal.** HSA: hemorragia subaracnoidea, BHE: barrera hematoencefálica, PIC: presión intracraneal.

La HIC produce, en el encéfalo, una serie de alteraciones que son independientes del factor etiológico inicial:

- Alteraciones en la microcirculación. Las lesiones focales, incluso antes de que aumente la PIC, pueden provocar una compresión de la microcirculación. Esta compresión, a su vez, aumenta el edema y favorece la isquemia, además de producir rotura capilar por estasis. Estos fenómenos inician una serie de acontecimientos que se traducen en un aumento del daño cerebral y de la PIC.

- Desplazamientos y herniaciones. Los términos de HIC y herniación cerebral no son del todo equivalentes. Numerosos estudios experimentales demuestran que se pueden producir herniaciones cerebrales sin que existan aumentos significativos de la PIC. Este fenómeno ocurre, generalmente, en la fase inicial de los aumentos volumétricos conocido como periodo de compensación espacial. Este fenómeno de acomodación permite que una lesión expansiva de crecimiento lento se adapte en el encéfalo sin provocar cambios importantes de la PIC. Este concepto, válido en los tumores cerebrales, es poco importante en las lesiones de desarrollo rápido. En estos casos, los aumentos de la PIC y las herniaciones se producen casi siempre de forma simultánea. Las herniaciones varían de acuerdo con el tipo y localización del proceso responsable del aumento de la PIC. En general, las lesiones focales provocan, sobre todo, herniaciones subfalciales y del uncus del hipocampo unilateral. Las lesiones difusas, como el swelling, causan con mayor frecuencia herniaciones transtentoriales de tipo central o del uncus del hipocampo bilaterales. La herniación de las amígdalas del cerebelo en el foramen magnum aparece, casi siempre, en procesos expansivos de fosa posterior o como resultado final de lesiones expansivas supratentoriales no controladas.
- Alteraciones en la perfusión cerebral. Cuando la PIC aumenta por encima de ciertos niveles, la PPC, diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal media, disminuye. La disminución de la PPC por debajo de los umbrales normales en los que se mueve la curva de autorregulación, favorece la isquemia cerebral y ésta el edema, que al aumentar más la PIC cierra un círculo vicioso de consecuencias, a menudo, catastróficas.

### **6.3 Monitorización de la presión intracraneal**

La monitorización de la PIC permite realizar un manejo más racional y selectivo del paciente neurológico, evita actuaciones terapéuticas innecesarias, ayuda a decidir

## *II. Conceptos básicos: TCE*

---

el inicio de determinados tratamientos o actuaciones quirúrgicas y permite controlar la efectividad de las medidas terapéuticas utilizadas.

La monitorización de la PIC se puede realizar con fines diagnósticos (hidrocefalias, pseudotumor, etc.), o bien para valorar la efectividad de un determinado tratamiento. En este último grupo, entre otros, se sitúan aquellos pacientes que presentan un TCE grave ( $GCS \leq 8$  tras la reanimación) con una TC cerebral anormal o con una TC normal si al ingreso presentan dos o más de las siguientes características: mayor de 40 años, respuesta motora al dolor unilateral o bilateral anormal, PA sistólica  $< 90$  mmHg (7). En los pacientes con TCE leve o moderado la monitorización de la PIC no está indicada de forma rutinaria, aunque puede estar indicada en pacientes conscientes que presentan una lesión cerebral (7).

Los transductores utilizados para analizar los cambios de PIC podemos dividirlos en dos grupos: aquellos acoplados a fluidos y los que no utilizan ningún líquido como transmisor de la señal de presión. En el primer grupo, incluimos a todos aquellos que transmiten la señal de presión captada en el espacio intraventricular o subaracnoideo a un monitor que utiliza cápsulas de Statham o similares, estos transductores convierten la presión hidráulica en una señal eléctrica. El segundo grupo, utiliza un dispositivo sólido montado, generalmente, en la punta de un catéter que transmite los cambios de presión a partir de las variaciones eléctricas generadas por la presión intracraneal sobre el transductor o sobre una membrana conectada a un dispositivo de fibra óptica que envía y recibe intensidad luminosa. Estos transductores pueden ser implantados en cualquiera de los compartimentos intracraneales (extradural, subdural, parénquima cerebral, etc). En general, los sistemas no acoplados a fluidos son más fiables y tienen menos problemas que los acoplados, aunque son mucho más caros.

Tradicionalmente, se ha considerado la monitorización intraventricular como el “estándar” con el que se comparan otros tipos de transductores. Es un sistema relativamente económico, fiable y que permite evacuar LCR en el caso de que sea necesario. Al estar calibrado respecto a una referencia externa (agujero Monro)

hace necesaria su recalibración y reposición cada vez que se modifica la posición del paciente. Entre los principales riesgos de esta técnica cabe destacar: la dificultad de cateterizar el ventrículo en situaciones en las que hay un desplazamiento o una reducción significativa del sistema ventricular, el riesgo de infección (5-11%) y las lesiones cerebrales derivadas de la canulación del ventrículo. Un estudio realizado en los denominados “Trauma Centers” de EE.UU ha objetivado que la monitorización intraventricular está siendo progresivamente sustituida por sistemas que utilizan la fibra óptica (358). Estos sistemas permiten monitorizar la PIC en cualquier compartimento con una elevada fiabilidad, pero son sistemas muy caros que, además, no pueden ser recalibrados una vez implantados.

La monitorización en el espacio extradural tiene la ventaja de ser un método poco invasivo que permite monitorizaciones prolongadas con un riesgo muy bajo de complicaciones infecciosas o de otro tipo. El principal inconveniente de este sistema deriva de su supuesta inexactitud cuando se comparan sus lecturas con la presión intraventricular. La presión extradural suele ser 1-2 mmHg más alta que la medida en los ventrículos laterales (358). Estas diferencias aumentan cuando la PIC es mayor de 40 mmHg y cuando existen herniaciones cerebrales que bloquean el espacio subaracnoideo (358). Por otra parte, este sistema requiere tener conocimientos en cuanto a la técnica de implantación, ya que si ésta no se realiza de forma adecuada puede causar distorsión y falseo de lecturas.

La monitorización de la presión intraparenquimatosa o presión tisular puede hacerse mediante sistemas que utilizan la fibra óptica o mediante sistemas mecánicos. Este tipo de sensores, cuyo mejor exponente es el Sistema Camino (110-4B, Camino, San Diego, CA), utiliza la fibra óptica acoplada a una membrana situada en la punta del catéter. Este sensor puede ser colocado en el espacio subdural, en los ventrículos laterales o en el parénquima cerebral. Aunque existen diferencias cuando se comparan los valores absolutos de la presión tisular con la intraventricular, los valores relativos en un mismo paciente tienen poca variabilidad, siendo los coeficientes de correlación, entre las mediciones intraparenquimatosa e intraventriculares, superiores a 0,94 (237). Entre sus inconvenientes destacan la

imposibilidad de recalibrar el sensor y de drenar LCR, riesgo de infecciones y de lesión cerebral similar al de los catéteres intraventriculares, y su elevado precio.

La elección del sistema debe estar adecuada al contexto de utilización. En las Unidades de Reanimación y en la UCI el monitor de PIC debe ser de fácil implantación, versátil y con posibilidad de acoplarse a los sistemas de monitorización hemodinámica que se utilicen. Si la medición de la PIC se utiliza con fines diagnósticos, el monitor deberá presentar unas prestaciones distintas y, en general, más complejas. En este último caso, los transductores con respuesta rápida permiten captar y analizar la onda pulsátil de la PIC. Para monitorizar a pacientes que no requieran la práctica de estudios hidrodinámicos o que precisen una monitorización prolongada (superior a una semana) es preferible utilizar alguno de los sistemas extradurales (355). La monitorización intraventricular se realizará en aquellos pacientes en los que sea necesario realizar estudios hidrodinámicos o en los que el drenaje de LCR quiera utilizarse como medida terapéutica, siempre y cuando sea posible la canulación de los ventrículos (355). En los pacientes que presentan una distorsión del parénquima cerebral o ventrículos de pequeño tamaño los sistemas implantables en el parénquima cerebral son de primera elección (355).

En general, en los pacientes con una lesión difusa el transductor de presión puede implantarse de forma indistinta en cualquiera de los dos hemisferios cerebrales, ya que en estos casos el espacio intracraneal se comporta como un espacio no compartimentalizado (220). Sin embargo, en lesiones focales menores de 25 cc, la posibilidad de que se produzcan aumentos volumétricos, hace aconsejable monitorizar la PIC en el lado en que exista mayor volumen lesional (220). En las lesiones focales mayores de 25 cc, con o sin desplazamiento de la línea media, la monitorización debe realizarse en el mismo lado de la lesión (220).

## **Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral**

El movimiento neto de agua entre el compartimento intra y extravascular es el resultado de la sumación de los efectos de los gradientes de presión osmótica, oncótica e hidrostática establecidos entre estos compartimentos y las características de la barrera hematoencefálica que los separa.

### **1. Presión osmótica y oncótica**

El agua atraviesa sin dificultad las membranas biológicas. Este movimiento de agua es “pasivo” y depende de las diferencias de presión hidrostática y de presión osmótica transmembrana. Los gradientes de presión hidrostática a través de las membranas celulares pueden omitirse y, por consiguiente, son los gradientes de presión osmótica los que determinan los movimientos de agua a través de éstas.

La actividad osmótica de un soluto depende exclusivamente del número de partículas disueltas (moles o miliosmoles) por unidad de volumen, con independencia de su carga eléctrica, peso o fórmula química. La actividad osmótica de un fluido es la suma de las actividades osmóticas individuales de cada uno de los solutos que lo componen. Así por ejemplo, las sales como el cloruro de sodio se disocian por completo en el agua y producen una osmolalidad final que es el doble de la concentración de cada electrolito.

La concentración total de solutos de una solución puede determinarse y expresarse por la osmolaridad, si la concentración del número total de partículas disueltas se expresa por unidad del volumen total de la solución (moles por litro de suero), o en términos de osmolalidad, si se expresa el número de partículas disueltas por unidad de volumen del disolvente (moles por kilo de H<sub>2</sub>O). Esta última es la más precisa en describir la actividad osmótica de un fluido, ya que la actividad osmótica se expresa

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

en relación con el agua. Pero en la práctica y debido a que los fluidos biológicos son muy poco concentrados, la diferencia entre ambos valores es pequeña, utilizándose frecuentemente ambos términos de forma indistinta.

La osmolaridad es un cálculo basado en la concentración de todas las moléculas de un sistema, parecido a la concentración molar con la consideración adicional de dos factores: el número de iones disociados (miliequivalentes) y el coeficiente osmótico, una adaptación para los sistemas biológicos.

La osmolaridad de una solución puede ser calculada aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = \sum i c \quad (\text{Osm/l})$$

Donde  $c$  es la concentración molar (moles por litro de solvente), y  $i$  es el número de iones formados por la disociación de una molécula de soluto. El coeficiente osmótico ( $\phi$ ) puede ajustar desviaciones del estado ideal. Estados no ideales son frecuentes en los sistemas fisiológicos vivos y éstos pueden ser provocados por altas concentraciones de solutos, efectos del equilibrio de Donnan, e hidratación proteica. La **Tabla 5** muestra los coeficientes osmóticos de algunos solutos usuales (210).

Sustancia	Iones en solución (i)	Peso Molecular	Coeficiente Osmótico ( $\phi$ )
ClNa	2	58,5	0,93
ClK	2	74,6	0,92
Cl <sub>2</sub> Ca	3	111,0	0,83
MgSO <sub>4</sub>	2	120,0	0,58
Glucosa	1	180,0	1,01

**Tabla 5: Coeficientes osmóticos.** ClNa, cloruro sódico; ClK, cloruro potásico; Cl<sub>2</sub>Ca, cloruro cálcico; MgSO<sub>4</sub>, sulfato magnésico.



## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

La osmolalidad de una solución, por ejemplo la del plasma, se puede medir en el laboratorio con el osmómetro. Se coloca una muestra de plasma en un baño refrigerado, y la temperatura a la cual se congela el agua de la muestra se convierte directamente en la osmolalidad (una solución 1 osmolal se congela a  $-1,86^{\circ}\text{C}$ ). Este método se denomina “depresión del punto de congelación”. Por otra parte, la osmolalidad puede calcularse sumando las concentraciones de los principales constituyentes disueltos en el suero. Cuantitativamente, los principales solutos séricos sin carga son la glucosa y la urea, y los principales solutos iónicos son el sodio y sus correspondientes aniones, mayormente el cloruro y el bicarbonato. Por lo tanto, la concentración de solutos del plasma puede calcularse a partir de las concentraciones de sodio, cloruro, glucosa y urea, principales solutos del líquido extracelular, ignorando la contribución del potasio y de otros iones menores mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/l}) + \text{Glucosa} (\text{mg/dl})/18 + \text{BUN} (\text{mg/dl})/2,8$$

La concentración de sodio se duplica para incluir la contribución osmótica del cloruro, tendremos en cuenta que los miliequivalentes (mEq) equivalen a miliosmoles (mOsm) para los iones monovalentes. La glucemia y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) se miden en mg/dl, los factores 18 y 2,8 (pesos atómicos divididos por 10) se usan para convertir mg/dl a mOsm/l. Por lo tanto, en la ecuación anterior las unidades de concentración son expresadas en términos de osmolaridad (miliosmoles por litro de solución). A diferencia de la osmolaridad, la osmolalidad está proporcionalmente relacionada con las propiedades coligativas de las soluciones (punto de ebullición, punto de congelación, presión osmótica y presión de vapor). Por lo tanto, mientras que la osmolalidad puede ser determinada empíricamente por los cambios observados en estas propiedades coligativas, la osmolaridad no es susceptible a determinaciones empíricas. Por otra parte, mientras que la osmolaridad varía con la temperatura, la osmolalidad es temperatura independiente. En el suero humano, la diferencia cuantitativa entre la osmolaridad y la osmolalidad es insignificante, llegando a ser solamente de 0,5 a 1,0 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

Los efectos osmóticos observados de las soluciones de cloruro sódico son algo menores que los predichos del número real de moles de cloruro sódico añadido. Si el efecto esperado en las propiedades coligativas es observado empíricamente en aproximadamente el 93% de la concentración osmolal de sodio predicha, ésta puede ser multiplicada por 0,93. Asumiendo la misma diferencia para los aniones séricos acompañantes, la siguiente ecuación ha sido frecuentemente propuesta:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 1,86 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/l}) + \text{Glucosa} (\text{mg/dl})/18 \\ + \text{BUN} (\text{mg/dl})/2,8$$

Debido a que la osmolalidad es medida en miliosmoles por kilogramo de agua, en el caso del suero la osmolalidad debería reflejar el número de miliosmoles por kilogramo de agua sérica y no el número de miliosmoles por kilogramo de suero. Por lo tanto, teniendo en cuenta que el 93% del suero es agua (el resto del volumen está ocupado por lípidos y proteínas):

$$\text{Osmolalidad plasmática} = (1,86 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/l}) + \text{Glucosa} (\text{mg/dl})/18 \\ + \text{BUN} (\text{mg/dl})/2,8) / W_s$$

Donde  $W_s$  es la fracción de agua sérica (en condiciones normales 0,93). Este valor varía con el contenido sérico de lípidos, y en menor grado, con el de proteínas; por lo que aunque en sujetos sanos  $W_s$  varía poco, en pacientes con hiperlipidemias severas o en hiperproteinemias puede variar de forma importante.  $W_s$  puede ser medida directamente (por evaporación y análisis gravimétrico) o calculada como:

$$W_s = (99,1 - 1,03 \times L_s - 0,73 \times P_s) / 100$$

Donde  $L_s$  es la concentración lipídica total sérica y  $P_s$  es la concentración proteica total sérica, ambas expresadas en gramos por decilitro.

$$\text{Osmolalidad plasmática} = (1,86 \times \text{Na}^+ + \text{Glucosa}/18 + \text{BUN}/2,8) / 0,93 \\ \simeq 2 \times \text{Na}^+ + \text{Glucosa} / 18 + \text{BUN} / 2,8$$

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

En sujetos sanos, debido a que el cociente de  $1,86 \div 0,93 = 2,00$ , la utilización del coeficiente más exacto del sodio y del coeficiente para corregir el contenido de agua en el suero no ofrece una ventaja práctica respecto a la utilización del coeficiente de 2, sugerido originariamente, para el sodio.

En la **Tabla 6** se exponen diferentes ecuaciones propuestas para el cálculo de la osmolalidad sérica (208). Algunas de éstas añaden una constante para calcular la concentración media de solutos que no es tenido en cuenta en el término analítico incluido.

$$\begin{aligned} \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2,1 \times \text{Na}^+ \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times \text{Na}^+ + 10 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2,63 \times \text{Na}^+ - 65,4 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,86 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,86 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 5 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/3 + \text{Gluc}/20 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,85 \times \text{Na}^+ + 1,84 \times \text{K}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 1,17 \times \text{Mg}^{2+} + 1,15 \times \text{Ca}^{2+} + 1,15 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,75 \times \text{Na}^+/\text{W}_s + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 10,1 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,86 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 9 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + \text{EtOH}/4,6 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= (1,86 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18) / 0,93 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,5 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 45 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,86 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{BUN}/2,8 + \text{Gluc}/18 + 10 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,89 \times \text{Na}^+ + 1,38 \times \text{K}^+ + \text{BUN}/2,7 + \text{Gluc}/16,7 + 7,45 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{BUN}/6 + \text{Gluc}/18 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 1,8 \times (\text{total serum cations}) + \text{BUN}/6 + \text{Gluc}/18 \\ \text{Osm}_{\text{calc}} &= 2 \times \text{Na}^+ + \text{BUN}/3 + \text{Gluc}/20 + 8 \end{aligned}$$

**Tabla 6: Ecuaciones propuestas para calcular la osmolalidad sérica.**  $\text{Osm}_{\text{calc}}$ , osmolalidad sérica calculada (mosm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ );  $\text{Na}^+$ , sodio sérico (mmol/l);  $\text{K}^+$ , potasio sérico (mmol/l);  $\text{Ca}^{2+}$  calcio sérico (mmol/l);  $\text{Mg}^{2+}$ , magnesio sérico (mmol/l); BUN nitrógeno ureico en sangre (mg/dl); glucosa sérica (mg/dl);  $\text{W}_s$ , fracción de agua sérica; EtOH, concentración de etanol sérico (mg/dl).

La osmolalidad plasmática medida con el osmómetro en individuos normales es de  $286 \pm 4$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , variando este valor de un 1 a un 2% cuando la osmolalidad es calculada. La diferencia entre la osmolalidad plasmática medida y la calculada

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

es proporcional a la concentración de los solutos osmóticamente activos no incluidos en la fórmula de la osmolalidad (p. ej. magnesio, calcio, proteínas, etc.). Esta diferencia se denomina brecha osmolal (osmolal gap) y es normalmente inferior o igual a 10 – 20 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, dependiendo de la fórmula utilizada para calcular la osmolalidad. Una brecha osmolal superior a 10 – 20 mOsm/kg H<sub>2</sub>O se debe interpretar a raíz de la osmolalidad sérica calculada. Si esta última es baja, el problema es una disminución de la fase acuosa del plasma causada por hiperproteinemia o hiperlipidemia. Si la osmolalidad calculada presenta valores normales, una brecha osmolal elevada indica la presencia de tóxicos como etanol, metanol y etilenglicol o de algunas otras sustancias osmóticamente activas como el manitol, algunos contrastes radiológicos, o moléculas intermedias que se acumulan en la insuficiencia renal.

La osmolalidad determinada por cualquiera de estos métodos es la osmolalidad total y debe diferenciarse de la osmolalidad efectiva. La osmolalidad efectiva, también conocida como tonicidad, sólo depende de aquellos solutos capaces de generar gradientes de presión osmótica a través de las membranas celulares. Mientras que el sodio y el cloro son osmóticamente eficaces, la urea, al igual que los alcoholes, es osmóticamente ineficaz debido a que difunde con rapidez por las membranas celulares y, por consiguiente, no contribuye a crear un gradiente de concentraciones entre los compartimentos intracelular y extracelular. Estos solutos se denominan solutos inefectivos. La osmolalidad efectiva no puede ser clínicamente medida pero puede ser calculada eliminando el nitrógeno ureico de la ecuación utilizada para determinar la osmolalidad:

$$\text{Osmolalidad efectiva o tonicidad plasmática} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{glucosa}/18$$

En sujetos sanos, debido a que la concentración de urea en el suero es pequeña, la diferencia entre la osmolalidad y la tonicidad del plasma es despreciable. En cambio, en pacientes con insuficiencia renal y niveles altos de urea la diferencia entre la osmolalidad y la tonicidad está aumentada. La situación es diferente para la glucosa, ya que si ésta aumenta de una manera rápida o existe un déficit de

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

insulina, la hiperglucemia crea un gradiente de concentraciones osmóticamente eficaz en las células del tejido muscular, cuya capacidad de transporte es limitada, en cambio este gradiente no aparece en otros tipos de células como las del sistema nervioso central cuya capacidad de captar glucosa es casi ilimitada, incluso en ausencia de insulina.

Si a un lado de una membrana semipermeable hay agua pura, toda el agua difunde hacia el compartimento con más baja concentración de agua (más alta concentración de soluto), si no hay otros factores que lo contrarresten. La presión hidrostática necesaria para contrarrestar esta fuerza es la llamada presión osmótica. Esta, al igual que la osmolaridad, depende del número de moléculas o iones de la solución y puede ser calculada por la ley de Van t'Hoff, mostrada aquí con el coeficiente osmótico,  $\phi$ , incluida para soluciones biológicas no ideales:

$$\pi = \phi iRTc$$

Donde  $\pi$  es la presión osmótica en atmósferas,  $i$  es el número de iones,  $R$  es la constante ideal de un gas (0,08206 litro-atmósfera/mol-grado),  $T$  es la temperatura en grados Kelvin y  $c$  es la concentración del soluto (moles de soluto por litro de solución). El cálculo de la presión osmótica no hace referencia a la permeabilidad de la membrana o al peso molecular del soluto, siendo ambos términos determinantes para definir la presión osmótica real. La ley de Van t'Hoff permitirá calcular la presión osmótica potencial máxima de un sistema, mientras que la presión osmótica real debe ser medida.

Asumiendo que todos los iones son impermeables a una membrana dada, la presión osmótica potencial máxima del Suero fisiológico (154 mmol de ClNa) calculada a 37 °C ( $273^\circ + 37^\circ = 310^\circ$  Kelvin):

$$\begin{aligned}\pi &= \phi iRTc \quad (RT = 25,4 \text{ l atm mol}^{-1}) \\ &= 0,93 \times 2 \times 25,4 \text{ l atm mol}^{-1} \times 0,154 \text{ mol l}^{-1} \\ &= 7,28 \text{ atmósferas} = 5537 \text{ mmHg}\end{aligned}$$

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

Sorprendentemente, éste es un valor alto, a razón de  $1\text{mOsmol} = 19,3\text{ mmHg}$  para las moléculas más grandes (donde  $\varnothing = 1$ ). En los tejidos vivos esta presión es contrarrestada por otras fuerzas físicas de presión hidrostática y osmótica opuestas. El plasma con una osmolalidad de  $285\text{ mOsm/kg}$  crea una presión osmótica de aproximadamente  $5500\text{ mmHg}$  ( $285 \times 19,3$ ).

La presión coloidosmótica u oncótica, a diferencia de la osmolalidad calculada y de la presión osmótica, es medida con una membrana semipermeable. Como la palabra “coloide” implica, la membrana seleccionada típicamente excluirá a las proteínas pero no iones o agua. La presión coloidosmótica depende de las características físicas de la membrana y de las soluciones utilizadas, y por lo tanto puede no ser un reflejo de la presión osmótica real en el sistema objetivo. Se ha observado que la presión osmótica calculada y la presión osmótica real medida a través de una membrana no es la misma. Ello ha motivado el desarrollo del coeficiente de reflexión ( $\sigma$ ), característica de la sustancia al ser examinada y de la membrana implicada:

$$\sigma = \pi_{\text{real}} / \pi_{\text{calculada}}$$

La presión osmótica calculada es determinada por la ley de Van t'Hoff. La presión osmótica real es generalmente la presión coloidosmótica medida in vitro. El coeficiente de reflexión es determinado por la filtración de la membrana, o por su capacidad para seleccionar el soluto del solvente. Para tener una interpretación completa de la presión coloidosmótica, se debe especificar el tipo de membrana. Por ejemplo, si para medir la presión osmótica se utiliza una membrana que invierte la osmosis (sólo permite el paso de agua), la presión osmótica real será igual a la presión osmótica calculada ( $\sigma = 1$ ). En cambio, si se utiliza una membrana de una sonda de microdiálisis típica (peso molecular de  $100.000$  daltons), la presión osmótica real y el coeficiente de reflexión serán próximos a cero para la misma solución.

Aunque la concentración de proteínas séricas es muy elevada en términos de masa (64.000 mg/l) debido a su elevado peso molecular, el número de partículas y, por consiguiente, la presión osmótica que ejercen es muy baja (en condiciones normales es de alrededor de 25 mmHg lo que equivale a 1,3 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Si se compara con la presión osmótica total del plasma (alrededor de 5500 mmHg), su valor numérico es muy pequeño pero su contribución fisiológica al mantenimiento del agua dentro del lecho vascular a nivel sistémico es importante, dado que en los sistemas biológicos, en los que las membranas vasculares son a menudo permeables a los iones pequeños pero no a las proteínas, éstas permanecen confinadas en el interior de los capilares ejerciendo la única fuerza osmótica efectiva que se opone a la salida de agua fuera del árbol vascular por efecto de la presión hidrostática.

## **2. Ecuación de Starling**

La ecuación de Starling define al movimiento de agua entre los compartimentos intra y extravascular como la diferencia entre las fuerzas hidrostáticas que favorecen la salida de agua de los capilares y las fuerzas osmóticas que atraen agua hacia el espacio intravascular (405). La formulación inicial de la ley de Starling no consideró el papel de las sales de bajo peso molecular ni el de los osmoles exógenos debido a que atraviesan libremente la membrana capilar sistémica, por lo que la ecuación ha sido modificada para poder ser aplicada a todos los órganos:

$$Q_f = K_f S [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Donde  $Q_f$  es el movimiento neto de agua entre el espacio intra y extravascular.  $K_f$  es el coeficiente de ultrafiltración o permeabilidad de una membrana (índice de filtración de un líquido/min/mmHg/100 g de tejido).  $S$  es el área de superficie de la membrana capilar.  $P_c$  es la presión hidrostática capilar y  $P_i$  la presión hidrostática intersticial. La permeabilidad relativa de un determinado soluto a una membrana

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

determinada matemáticamente puede ser expresada, como se ha dicho anteriormente, por el coeficiente de reflexión osmótico ( $\sigma$ ). Su valor oscila entre 1, para la partícula activa osmóticamente ideal (ausencia de movimiento del soluto a través de la membrana), y 0 para partículas completamente permeables que virtualmente no ejercen fuerza osmótica (libre difusión del soluto a través de la membrana); al igual que el coeficiente de filtración, varía en los diferentes tejidos (pequeño en tejidos densos como el cerebro y el músculo, grande en los tejidos más permeables tales como pulmones, intestino,...).  $\pi_c$  es la presión osmótica capilar plasmática y  $\pi_i$  la presión osmótica intersticial. Debido a que la mayoría de capilares son permeables a las sales e impermeables a las proteínas, la presión osmótica es determinada por la presión oncótica en condiciones estables. La presión hidrostática capilar e intersticial (negativa en tejidos no edematosos), y la presión oncótica intersticial favorecen el arrastre de líquido del compartimento intravascular al extravascular. La presión oncótica capilar es la única fuerza que favorece la reabsorción de líquido hacia el espacio intravascular. La presión oncótica capilar está producida principalmente por la albúmina sérica (60 a 80%) y en menor grado por las inmunoglobulinas, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas de elevado peso molecular. En la mayoría de lechos capilares, la suma de estas fuerzas resulta en un pequeño flujo de salida del espacio vascular al intersticial. Este líquido es posteriormente absorbido por el sistema linfático, el cual lo bombea activamente otra vez hacia la circulación previniendo la acumulación de líquido extravascular o edema. El aumento de la presión hidrostática y/o la disminución de la presión oncótica constituyen la causa más frecuente de acumulación de líquido en el espacio intersticial (edema).

A nivel cerebral, debido a que la BHE es impermeable a iones y proteínas, la presión osmótica es determinada por el gradiente osmótico total, de la cual la presión oncótica plasmática es una mínima fracción. El sistema nervioso central (SNC), a diferencia de la mayoría de los sistemas orgánicos, no posee ni sistema linfático ni un amplio margen de seguridad respecto a la acumulación de líquido ya que está encajonado. Los capilares del SNC, con sus uniones intercelulares, están



## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

adaptados para prevenir e impedir el movimiento de agua a través de las membranas capilares. Estos tienen una conductividad hidráulica para el agua muy baja, resultando en un flujo de agua relativamente menor para un gradiente osmótico e hidrostático determinado. Además, la BHE, de la cual forman parte, posee unos coeficientes de reflexión muy altos para casi todos los solutos, incluyendo el sodio. Por consiguiente, cualquier flujo de agua a través de la BHE intacta hacia el intersticio cerebral tiende a estar libre de soluto, estableciendo un gradiente osmótico opuesto y amortiguando el nuevo flujo de agua. En condiciones normales, las características de estas membranas minimizan el flujo de agua entre el plasma y intersticio cerebral. Cuando la BHE está alterada, la conductividad hidráulica y la permeabilidad para los solutos aumenta, lo que resulta en un aumento del flujo de agua a través de la membrana capilar a consecuencia de las fuerzas hidrostáticas (edema vasogénico); al reducir la capacidad buffer osmótica normalmente alta, las sales se hacen permeables y las proteínas pasan al intersticio cerebral. El exceso de líquido intersticial puede ser alojado en el cerebro por los espacios de Virchow-Robin o por el volumen de flujo a través de la sustancia blanca al LCR ventricular.

### **3. Fuerzas hidrostáticas y compliance intersticial**

En el tejido, el gradiente hidrostático neto depende de la presión intravascular y de la compliance del tejido intersticial. Normalmente, el sentido del flujo es del capilar al intersticio. No hay duda de que en el cerebro, o en cualquier órgano, la presión intravascular elevada, semejante a la producida por un aumento de la presión venosa yugular o por la posición de Trendelenburg, puede incrementar el edema. Sin embargo, un factor a menudo pasado por alto que influye en el gradiente osmótico es la compliance intersticial, es decir la tendencia del tejido a resistir el influjo de fluido. En la mayoría de tejidos periféricos el laxo espacio intersticial impide poco el influjo de fluido. Esto explica la facilidad con la que se forma edema en la cara y en los ojos, incluso con aumentos mínimos de la presión hidrostática (por ejemplo en decúbito prono). En cambio, el espacio intersticial cerebral es muy

poco compliante, lo que dificulta el movimiento de fluidos. Como resultado, cambios menores en la presión hidrostática o osmótica no producen edema cuantificable. No obstante, puede desencadenarse un círculo vicioso, como el que ocurre en formas de edema cerebral, la matriz intersticial está alterada, la compliance incrementa, y se forma más edema más fácilmente. Además, el cráneo cerrado y la PIC pueden retrasar el influjo de líquido. Esto puede explicar parcialmente la aumentada formación de edema que puede ocurrir tras la decompresión rápida del espacio intracraneal.

#### **4. Fisiopatología de la microcirculación cerebral (barrera hematoencefálica)**

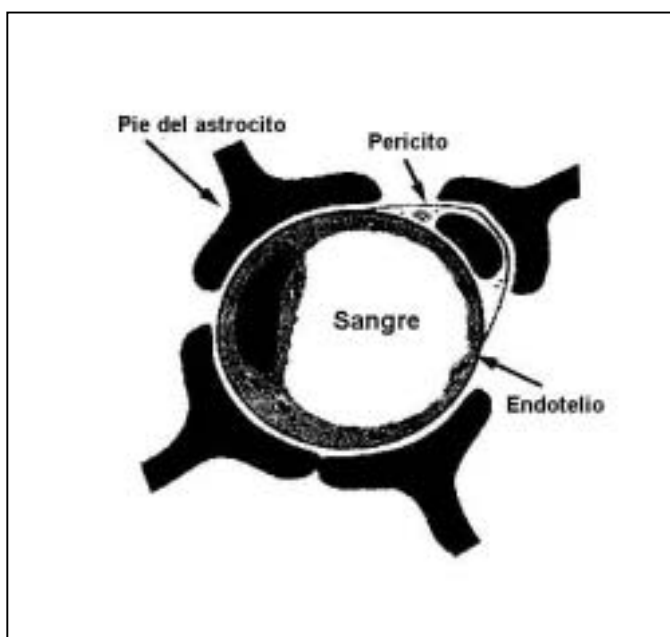
El concepto de barrera hematoencefálica (BHE) fue evocado por primera vez por Paul Ehrlich, a finales del siglo XIX, al observar que la administración endovenosa de colorantes vitales teñía a todos los órganos exceptuando al encéfalo (36). Algunos estudios observaron que el paso de la mayoría de sustancias desde la sangre hacia el encéfalo se hallaba controlado, situándose estos procesos de control probablemente a nivel de los vasos cerebrales. Otra explicación, basada en observaciones microscópicas, fue que el espacio intersticial cerebral era muy reducido, en consecuencia, los solutos ionizados eran incapaces de penetrar en el encéfalo, no por el hecho de existir una barrera prohibiendo su paso, sino por la falta de un espacio intersticial que permitiera su difusión. Algunos estudios, utilizando la administración intravenosa de solutos marcados con isótopos radioactivos como el sulfato y la inulina, han confirmado entre tanto que el tejido nervioso comporta un importante espacio intersticial que ocupa entre un 17 y un 20% del volumen del parénquima cerebral (103).

Aunque la cuestión es muy controvertida, numerosos investigadores creen que el elemento clave de la vascularización cerebral implicado en la impermeabilidad frente a las moléculas intravasculares es un lecho continuo de células endoteliales,

conectadas por estrechas uniones intercelulares. A la combinación de mecanismos físicos y enzimáticos que previenen o limitan la entrada pasiva de macromoléculas, sustancias polares, neurotransmisores, péptidos y electrolitos de los vasos al intersticio cerebral se le denomina BHE (16). Por lo tanto, la BHE aísla las células cerebrales del compartimento intravascular, siendo en consecuencia la responsable de mantener un medio extracelular relativamente constante en su composición. De no existir esta barrera, el encéfalo estaría sometido a las continuas fluctuaciones de los niveles plasmáticos de iones, hormonas y aminoácidos, algunos de los cuales tienen una acción directa sobre el SNC.

#### **4.1 Anatomía de la barrera hematoencefálica**

La BHE es una estructura localizada en los capilares del SNC que limita el paso de los componente plasmáticos al compartimento extracelular de éste. La biología microvascular del SNC está regulada por interacciones paracrinas entre el endotelio capilar y sus células vecinas: el pericito, los pies de los astrocitos, las células de músculo liso (recubren el endotelio de las arteriolas precapilares), y las terminaciones nerviosas (que inervan directamente el endotelio capilar o los pies del astrocito que recubren el endotelio capilar), **Figura 5**.



**Figura 5.** Esquema de la estructura anatómica de la barrera hematoencefálica.

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

La BHE se encuentra en todos los mamíferos y está bien desarrollada en el momento del nacimiento. El desarrollo de la BHE se debe a la aparición temprana (entre la 9ª y la 15ª semana postconcepción) de uniones estrechas entre las células endoteliales contiguas, al aumento del grosor de la lámina basal, y al desarrollo de las prolongaciones citoplasmáticas pericapilares de los astrocitos con desaparición progresiva del espacio pericapilar y a la disminución del número de vesículas de pinocitosis. Las células endoteliales no están predeterminadas a formar parte de la BHE sino que son los astrocitos los que les inducen esta capacidad. La efectividad óptima de la BHE se alcanza con la maduración funcional de sus estructuras, hecho que se demuestra en la patogénesis de ciertas alteraciones perinatales.

La red capilar del SNC es continua, pero localmente depende de arteriolas penetrantes, que desde el punto de vista funcional se comportan como vasos terminales. Aunque la densidad capilar es mayor en la sustancia gris que en la blanca, no puede establecerse una relación constante entre la densidad capilar y el consumo de oxígeno al existir fluctuaciones del flujo sanguíneo que dependen de la actividad neuronal. Por otra parte, la permeabilidad capilar también presenta variaciones regionales que se atribuyen a diferencias en las necesidades metabólicas, grado de desarrollo de las estructuras que forman parte de la BHE, densidad capilar y flujo sanguíneo.

Las funciones del sistema microvascular cerebral atribuidas al endotelio capilar son en realidad desempeñadas por el pericito o los pies del astrocito. Mientras que la célula endotelial regula la permeabilidad de la BHE, *per se*, en general la función del sistema microvascular cerebral es regulado por interacciones paracrinas entre la célula endotelial, el pericito, y los pies del astrocito, además de la innervación neuronal directa de la microvasculatura.

El endotelio capilar es continuo, sin indicio de fenestraciones, y posee características ultraestructurales e histoquímicas que lo diferencian del endotelio capilar de otros tejidos. Las células endoteliales presentan pocas vesículas de pinocitosis, aunque es posible que en ellas se verifiquen mecanismos de transporte

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

activo de algunas sustancias a través de la membrana citoplasmática. Aunque no se ha demostrado el camino intracelular que se utiliza, se sabe que el transporte es energéticamente dependiente dado el elevado número de mitocondrias observado en estas células. Por otra parte, las células endoteliales contiguas presentan uniones estrechas (tight junctions) que se establecen a nivel de la superposición de determinados puntos de sus membranas plasmáticas. El endotelio cerebral es una de las monocapas de células más compactas y su resistencia eléctrica transendotelial está entre 1000 y 3000 Ohms/cm<sup>2</sup> (72). Otras capas de células que también presentan uniones estrechas y una alta resistencia eléctrica son el epitelio intestinal, el epitelio renal y el epitelio pigmentario de la retina. Sin embargo, estas estrechas uniones tienen una cierta plasticidad ya que en determinadas situaciones, pueden abrirse de forma reversible. Éstas están formadas por múltiples componentes reunidos en estructuras complejas a las membranas plasmáticas entre dos células homólogas. Dos proteínas de membrana que parecen ser las componentes principales de estas uniones son la ocludina y la claudina (89).

En pocas áreas circunscritas del cerebro (hipófisis, glándula pineal, área postrema, el plexo coroideo, etc.), las células del endotelio capilar no están conectadas por uniones estrechas. El endotelio capilar de estas áreas es muy similar a la de cualquier otro órgano de la economía sistémica. Estas áreas situadas cerca de los ventrículos cerebrales tienen una función secretora específica que presumiblemente requiere un contacto directo con el plasma.

El pericito es una célula fagocítica que comparte con el endotelio la lámina basal capilar. Esta célula tiene un cuerpo alargado del que salen prolongaciones de disposición longitudinal y circunferencial que se relacionan con varias células endoteliales (hay aproximadamente un pericito por cada tres células endoteliales). Las prolongaciones de los pericitos raramente abrazan a todo el capilar, existiendo en algunas áreas contactos directos entre las prolongaciones de los pericitos y las células endoteliales. Las funciones que desempeñan estas células no se conocen con exactitud, entre otras se ha postulado que poseen la capacidad de actuar como células contráctiles reguladoras del flujo sanguíneo capilar (295,79). Aparte de dar

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

soporte mecánico a la pared capilar, también podrían participar en procesos inflamatorios y de regeneración, y para algunos autores también tendrían una capacidad fagocitaria y de síntesis (79).

Las prolongaciones citoplasmáticas o pies de los astrocitos recubren el 99% de la superficie de la lámina basal del capilar cerebral. La relación íntima entre los pies de los astrocitos y la célula endotelial ha sido observada recientemente por Kacem y col. (172). Sus análisis muestran como los pies de los astrocitos forman estructuras como escarapelas en la superficie antiluminal de las células endoteliales. Los astrocitos envían sus prolongaciones solamente a una célula endotelial, aunque una célula endotelial puede recibir prolongaciones de múltiples astrocitos. La distancia entre el pie del astrocito y el endotelio capilar es tan solo de  $200 \pm 20$  nm in vivo. Este espacio es ocupado por una densa membrana basal, compuesta por nucleósidos, fosfatasa alcalinas, polipéptidos, glicoproteínas y mucopolisacáridos. La capacidad de la lámina basal como barrera es controvertida ya que muchos marcadores convencionales pueden difundir a través de ella. Los astrocitos contienen una elevada concentración de enzimas involucradas en el transporte de agua y sodio, y en la producción de energía. Los pies del astrocito parecen tener capacidad para hacer un rápido y sensible ajuste de la microquímica del compartimento extracelular. Se ha observado que las células endoteliales cerebrales envían señales a los astrocitos, e incluso a las neuronas. Es sabido que la contractilidad miocárdica es regulada en parte por las células del endotelio miocárdico. En cambio, en la actualidad se desconoce hasta que punto la transmisión neuronal y la función cerebral están reguladas por señales provenientes de las células del endotelio capilar cerebral.

### **4.2 Permeabilidad de la barrera hematoencefálica**

El movimiento de líquido entre el compartimento intra y extravascular a nivel cerebral depende de los gradientes de presión existentes entre éstos y de las propiedades de la barrera que los separan. En el SNC, el movimiento de agua es

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

gobernado por la BHE, la unión altamente especializada entre las células endoteliales determina el tamaño de los poros interendoteliales. A diferencia de lo que ocurre a nivel sistémico, en donde las uniones endoteliales forman poros de alrededor de 65 Å, lo que permite el paso de electrolitos pero no el de proteínas, en la BHE el tamaño de éstos es de 7 a 9 Å, lo que limita el paso, no sólo de proteínas, sino también el de electrolitos. Sin embargo, el agua por osmosis atraviesa la BHE con facilidad, es decir el agua se desplaza del compartimento menos concentrado al más concentrado para mantener o restablecer el equilibrio osmótico a ambos lados de la BHE. Debido a que la BHE intacta es impermeable a proteínas y a iones y a que el número de éstos es mayor al número de proteínas plasmáticas (sólo 1 mOsm/kg H<sub>2</sub>O es determinado por moléculas oncóticamente activas), la presión oncótica contribuye muy poco en el movimiento de agua a nivel del SNC mientras que el efecto osmótico es muy importante. Así una reducción del 50% de la presión oncótica (de 10 a 20 mmHg), va a conllevar una variación del gradiente de presión inferior a la obtenida por una diferencia osmolar transcapilar de 1 mOsm/l H<sub>2</sub>O (no teniendo ningún efecto sobre el edema cerebral), mientras que una disminución mínima de la osmolalidad del orden de 3 a 5 mOsm/kg H<sub>2</sub>O puede originar o agravar el edema cerebral (16,133,329).

Por otra parte, el intersticio cerebral, al estar formado por una matriz espesa de células gliales y neuronas, es muy poco compliante. Ello limita la entrada de agua al intersticio cerebral debido a que la presión hidrostática tisular aumenta rápidamente incluso ante mínimos aumentos del volumen intersticial, por ejemplo en el caso de edema cerebral, preservando la formación de más edema. De este modo, la presión hidrostática capilar normal no es suficiente para causar un edema cerebral importante. Esto se entiende fácilmente al observar como mínimos descensos de la presión oncótica plasmática que producen edema en tejidos periféricos compliantes no lo producen a nivel cerebral. Sin embargo, una disminución de la osmolalidad plasmática o un incremento importante y mantenido de la presión venosa cerebral y, por lo tanto de la presión hidrostática capilar puede originar edema cerebral.

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

La funcionalidad normal de la BHE puede perderse en algunas áreas cerebrales a consecuencia de un traumatismo, de una hemorragia subaracnoidea o cerebral, de un tumor, de una isquemia cerebral, etc. En las áreas cerebrales donde la BHE está lesionada, no se establecen gradientes oncóticos ni osmóticos (la concentración de los solutos se equilibra a través de la BHE lesionada), estando los movimientos hídricos únicamente regidos por fuerzas hidrostáticas (133,329,432). En el cerebro lesionado, la reducción de la osmolalidad plasmática, aumenta el edema y la PIC, principalmente a expensas del cerebro normal (donde la BHE está intacta) (329). A nivel experimental ha sido demostrado por Zornow y Tommasino que la disminución de la presión oncótica con mantenimiento de la osmolalidad no incrementa el edema cerebral a nivel de tejido sano o lesionado (329). Sin embargo, existen estudios que afirman que la reducción de la presión oncótica favorece la formación de edema cerebral (198), tales investigaciones son criticables ya que utilizaron la solución Ringer Lactato, cristalóide hipotónico.

En resumen, estudios experimentales, realizados desde 1986, al modificar las presiones osmóticas y oncóticas observan que (329):

1. La disminución de la osmolalidad sérica es responsable de edema cerebral y periférico.
2. El descenso de la presión oncótica, manteniendo la osmolalidad sérica, causa edema periférico pero no edema cerebral.
3. El descenso de la presión osmótica en el caso de una lesión cerebral produce edema en las áreas de cerebro sano con aumento de la PIC pero no agrava el edema a nivel del cerebro lesionado.
4. El descenso de la presión oncótica en presencia de una lesión cerebral no aumenta el edema cerebral ya constituido.



## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

Es decir, toda variación de la osmolalidad plasmática va inducir movimientos de agua a través de la BHE intacta. Ante estas variaciones, el cerebro es capaz de regular su propio volumen, gracias a las modificaciones del contenido intracelular cerebral en “osmoles protectores” (160).

El paso de una sustancia a través de la BHE dependerá de su carga eléctrica, liposolubilidad, tamaño molecular, constante de disociación y de su afinidad de unión y naturaleza respecto a la capacidad de transporte activo en la BHE. La BHE tiene una permeabilidad selectiva para las sustancias disueltas no polares, las sustancias polares no electrolíticas, los iones y los iones hidrógeno.

Las sustancias altamente liposolubles, como por ejemplo el tiopental, atraviesan la BHE de una forma rápida, dependiendo su velocidad de paso casi exclusivamente del FSC (16). La vida media, para alcanzar el equilibrio entre las concentraciones sanguínea y cerebral, es muy breve (10 – 30 segundos) con fracciones de extracción mayores o iguales a 0,85. El anhídrido carbónico, el oxígeno, el óxido nitroso y otros anestésicos volátiles, difunden rápidamente al tejido cerebral llegando a un equilibrio rápido entre las concentraciones en el espacio intravascular y el tejido cerebral. Es esencialmente su liposolubilidad la que determina la penetración intracerebral de las sustancias no electrolíticas cuyo coeficiente de partición heptano/agua está comprendido entre 0,001 y 0,1. Así, la morfina cuyo coeficiente de partición octanol/agua es de 1,4 penetra al cerebro más lentamente que el alfentanil cuyo coeficiente de partición octanol/agua es de 145 (16).

Un gran número de moléculas con un importante papel biológico (nutrientes, péptidos, hormonas), que no atraviesan la BHE pasivamente, son transportadas al interior del cerebro por mecanismos particulares. Ciertos péptidos, como la insulina, el factor de crecimiento insulin-like y la transferrina, son transportados a través de la BHE por mecanismos que dependen de receptores. Estos sistemas no requieren energía, asegurando así el transporte de ciertos nutrientes como la glucosa, ácidos aminados y los ácidos monocarboxílicos.

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

A nivel de los capilares cerebrales, el transporte de la glucosa es asegurado por las proteínas transportadoras de glucosa, presentes en gran cantidad. El mecanismo es definido por una constante de Michaelis,  $K_m$ , de 6 a 10 mmol, y una capacidad máxima de transporte,  $V_{max}$ , de 1 a 3  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$  de parénquima cerebral. Dado que la constante de Michaelis corresponde a la concentración de sustrato para la cual la velocidad de transporte es igual a la mitad de la velocidad máxima, es evidente que variaciones moderadas de la glucemia tendrán importantes repercusiones sobre la velocidad de transporte de la glucosa. El transporte a través de la BHE no representa el factor limitante del metabolismo cerebral de la glucosa, de tal modo que las modificaciones de la disponibilidad tendrán poco efecto sobre el metabolismo energético cerebral en condiciones normales. En cambio, en el curso de la isquemia, el grado de las lesiones tisulares está correlacionado a la acidosis tisular y ésta aumenta en caso de hiperglucemia (16). Dado que el transporte de la glucosa desde la sangre al cerebro depende de la glucemia, su control es particularmente importante en caso de isquemia cerebral comprobada o posible.

Existen al menos tres sistemas de transporte para los aminoácidos: un transportador de los aminoácidos neutros, otro para los aminoácidos básicos y otro sistema para los aminoácidos dicarboxílicos. Mientras que los grandes aminoácidos neutros tales como la L-dopa, el triptófano, la fenilalanina y la leucina penetran rápidamente al cerebro, los aminoácidos neutros más pequeños como por ejemplo la glicina son transportados más lentamente. Los aminoácidos básicos (lisina, arginina, ornitina) penetran rápidamente al cerebro. Los aminoácidos dicarboxílicos como el glutamato y el aspartato, que son los excitadores a nivel de ciertas sinápsis cerebrales, son transportados lentamente de la sangre al cerebro y son rápidamente metabolizados. Por otra parte, los ácidos monocarboxílicos, como los ácidos hidroxibutírico, ácido acético, pirúvico y láctico, se dotan de un transportador específico.

El LCR procede fundamentalmente de la secreción de los plexos coroideos y en parte del líquido intersticial. Todos los iones penetran lentamente al cerebro por

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

estos mecanismos. Las concentraciones de potasio, calcio y magnesio del parénquima cerebral y del LCR son mantenidos dentro de unos límites estrechos, aunque sus concentraciones plasmáticas fluctúan de forma importante. Los iones sodio administrados por vía endovenosa se distribuyen a todo el compartimento intersticial pero no penetran en el espacio extracelular del sistema nervioso (16).

El líquido intersticial cerebral y el LCR son secretados activamente y en condiciones normales son pobres en proteínas. Por lo tanto, el único sistema tampón de estos líquidos es el acoplamiento  $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ . La relación entre la concentración de iones hidrógeno  $[\text{H}^+]$ , la  $\text{pCO}_2$  y la concentración de bicarbonato  $[\text{HCO}_3^-]$  se expresa en la siguiente ecuación:

$$\text{BB} = [\text{HCO}_3^-] = \text{pCO}_2 \times S \times K / [\text{H}^+]$$

Donde S representa la solubilidad del  $\text{CO}_2$  en el LCR y K la constante de disociación del ácido carbónico. BB o “Buffer Base” o bases tampón es la concentración total de cationes ( $[\text{K}^+] + [\text{Na}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]$ ) menos la concentración de iones sin propiedad tampón formados esencialmente por los cloruros. Cualquiera que sea el nivel de  $\text{PCO}_2$ , la acidosis es compensada por un aumento de BB gracias a la disminución de los cloruros, mientras que BB disminuye en caso de alcalosis por aumento de los cloruros o lactatos.

Debido a la impermeabilidad relativa de la BHE a los iones  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{H}^+$ , la mayoría de los efectos agudos de una alcalosis o de una acidosis metabólica sobre el pH del LCR serán el resultado de su efecto sobre la  $\text{pCO}_2$  arterial. La hiperventilación secundaria a una acidosis sistémica producirá una hipocapnia y una elevación del pH del LCR, mientras que la hipoventilación durante la alcalosis elevará la  $\text{pCO}_2$  arterial, disminuyendo el pH del LCR. Cuando disminuye de forma aguda la  $\text{pCO}_2$  arterial, el pH del LCR sigue rápidamente la evolución del pH arterial, pero si la perturbación respiratoria persiste, se producirá una modificación compensatoria de la concentración de bicarbonatos en el LCR, que tenderá a restablecer el pH normal del LCR. Este mecanismo permite alcanzar un nuevo equilibrio en 6 – 24 horas y es más eficaz para la alcalosis que para la acidosis respiratoria. El mecanismo o

## II. Conceptos básicos: Determinantes de los movimientos hídricos a nivel cerebral

mecanismos por los cuales se produce esta compensación todavía no han sido establecidos. Actualmente se barajan tres hipótesis: 1) el taponamiento indirecto por sistemas tampón en el encéfalo diferentes a los bicarbonatos, 2) la puesta en juego de mecanismos de transporte a nivel de la interfase sangre/LCR y 3) la compensación metabólica en las células cerebrales.

Los precursores de los neurotransmisores, como la L-dopa y el 5 hidroxitriptófano, son rápidamente sustraídos de la circulación sistémica y captados por la microcirculación cerebral. Si permanecieran libres, estas moléculas pasarían al cerebro vía transporte facilitado del sistema de los aminoácidos L. Esto es impedido por la descarboxilación eficaz y rápida de estos precursores, en dopamina y serotonina respectivamente por la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos L (AAD o aminoácido descarboxilasa). Los neurotransmisores del grupo de las monoaminas, como la noradrenalina y la serotonina, son extraídos en poca cantidad de la circulación cerebral, pero son formados en la microcirculación cerebral en mayores cantidades por la acción de la AAD sobre los precursores. La monoamino oxidasa (MAO) y la catecol-o-metil-transferasa (COMT) de las células endoteliales, de las células musculares lisas y de los pericitos de los vasos cerebrales permiten la degradación de la dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina antes de que estas aminas puedan penetrar en el parénquima cerebral. Por lo tanto, la administración sistémica de neurotransmisores como la noradrenalina tiene poco efecto sobre los vasos intracerebrales, salvo que la MAO y la COMT estén inhibidas.

En resumen, la BHE es responsable de la homeostasis del volumen y de la composición del compartimento intersticial del SNC. El elemento clave de su regulación es el endotelio de los capilares cerebrales que secreta el líquido intersticial y sirve de barrera física y enzimática para el paso de las sustancias disueltas desde la sangre al cerebro.

## **Edema cerebral**

El edema cerebral constituye una de las principales alteraciones fisiopatológicas que se producen como respuesta a un daño cerebral y cuya duración e intensidad va a determinar en gran medida el pronóstico funcional del paciente neurocrítico. De acuerdo con Klatzo, el edema cerebral es “la acumulación anormal de fluido en el parénquima cerebral asociado a un aumento volumétrico del mismo” (189). En todas las formas de edema es común el acumulo de agua con un mayor o menor contenido de sodio, variando la proporción de proteínas en función del tipo de edema. Experimentalmente, el edema cerebral puede ser cuantificado en una muestra tisular por la suma del peso del tejido edematoso dividido por el peso del tejido seco, la medida del peso específico del tejido, la autoradiografía cuantitativa o por la inmunocitoquímica. Clínicamente, el edema puede ser identificado por las técnicas de imagen tales como la tomografía computerizada o la resonancia magnética.

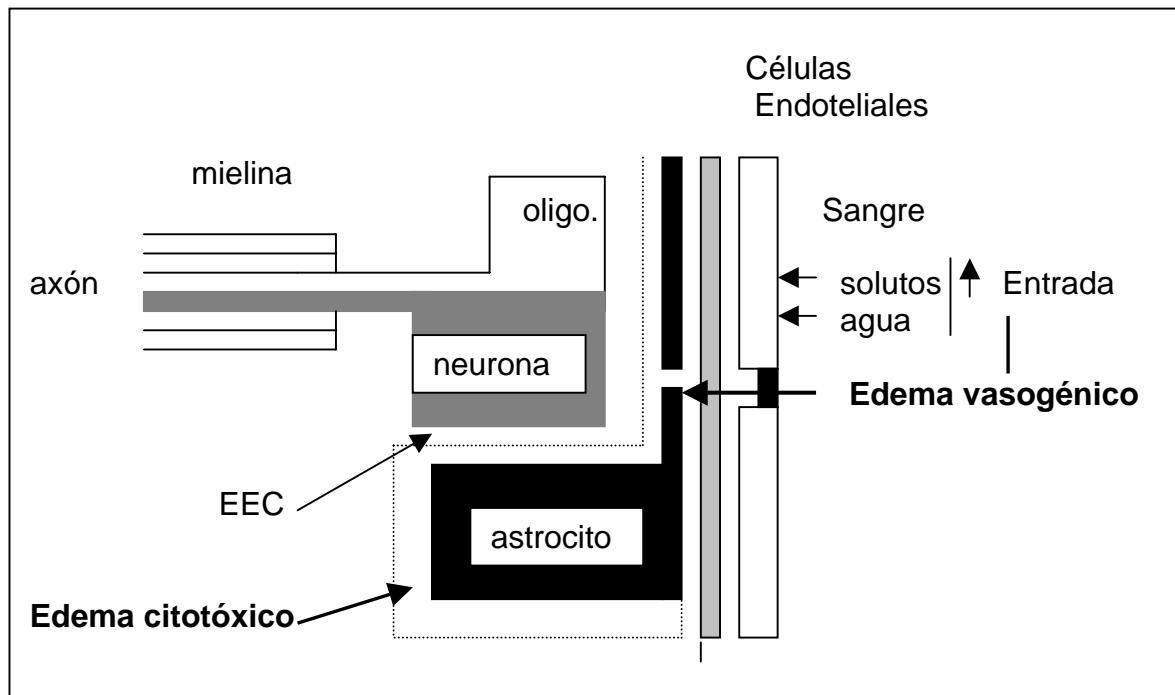
El principal cambio de concepto que se ha producido en los últimos años sobre el edema cerebral es que se trata de una respuesta defensiva del tejido nervioso, que aunque secundariamente genere graves problemas funcionales y metabólicos en las células nerviosas, tiene una misión restauradora de la homeostasis del espacio extracelular del parénquima cerebral (271).

### **1. Clasificación del edema cerebral**

En 1967 Klatzo introdujo una clasificación del edema cerebral que, con algunas modificaciones, continúa vigente en la actualidad (189). Este autor diferenció dos tipos fundamentales de edema cerebral: citotóxico y vasogénico (189). En resumen, el edema vasogénico se caracteriza por un aumento anormal de la permeabilidad de la BHE, lo que conduce a una ganancia neta de fluido. En éste también se ha observado edema de los astrocitos en la sustancia gris y la sustancia blanca. El

## II. Conceptos básicos: Edema cerebral

edema citotóxico se manifiesta como un edema intracelular sin aumento de la permeabilidad de la BHE. Principalmente se observa edema de los astrocitos, pero puede afectar a las vainas de mielina y a las dendritas. Estas dos formas de edema son esquematizadas en la **figura 5**.



**Figura 5.** Este esquema muestra al edema vasogénico como una ampliación del espacio extracelular (EEC) debido a la entrada de solutos y agua del compartimento sanguíneo. El edema citotóxico se muestra como un aumento del compartimento celular astrocítico con disminución del EEC, aunque éste puede mantener su volumen normal o incluso aumentar, como es el caso, si coexiste con edema vasogénico. La entrada de agua y de solutos se produce a través de los *tight junctions* alterados. Los procesos astrocíticos que recubren la superficie antiluminal de los vasos sanguíneos están separados por espacios intercelulares de aproximadamente 200 Å. Los solutos pueden pasar fácilmente entre estos procesos, pero esto es una gran oportunidad para los iones y no electrolitos de ser transportados a través de la membrana celular astrocítica. Oligo: oligodendrocito. Esquema modificado de Kimelberg (185).

## **1.1 Edema citotóxico**

Es un edema predominantemente intracelular que está casi siempre relacionado con productos tóxicos que afectan al metabolismo de la célula nerviosa o con insultos isquémicos o hipóxicos. Desde un punto de vista etiopatogénico se caracteriza por una afectación estructural o funcional de la membrana celular y una preservación de la permeabilidad de la BHE (189). Aunque puede afectar a la sustancia blanca, aparece sobre todo en la sustancia gris debido a su mayor demanda energética y mayor vulnerabilidad a insultos isquémicos. El fluido intracelular, en estos casos, es un ultrafiltrado del plasma por lo tanto es muy pobre en proteínas con un contenido iónico distinto en función del agente causal (189). El agua intracelular es arrastrada desde el espacio extracelular debido a la existencia de gradientes osmóticos que se crean a consecuencia de la lesión tisular y de la existencia, en algunos casos, de alteraciones de la osmorregulación cerebral (190). Independientemente de la causa del edema, el mecanismo etiopatogénico básico es una alteración de la función de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (189). En modelos experimentales, se ha podido comprobar que en este tipo de edema el espacio extracelular puede estar disminuido por el aumento de volumen de las células (189). El edema celular afecta sobre todo a los astrocitos, aunque en muchas intoxicaciones se ha observado la formación de grandes vacuolas en las vainas de mielina. La vacuolización de los astrocitos y de las vainas de mielina le da al tejido un aspecto esponjoso, que ha sido descrito como estado esponjoso o encefalopatía esponjiforme. En el edema citotóxico, la limpieza del tejido edematoso de desechos celulares y proteínas se hace fundamentalmente por medio de macrófagos y células microgliales (190). A diferencia del edema vasogénico, los astrocitos juegan un papel poco importante en su resolución (189,190).

A veces los tipos de edema predominantemente vasogénicos, como el edema criogénico, pueden acompañarse, secundariamente, de edema celular. Esto puede ser debido al daño adicional de las membranas celulares producido por la lesión o por la acción de factores producidos en la lesión, tales como el oxígeno derivado de

los radicales libres, resultando por ejemplo en una reducción de la actividad  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y la retención de  $\text{Na}^+$  y agua obligada (66).

## **1.2 Edema vasogénico**

La presencia de edema vasogénico es una consecuencia ineludible de rotura o aumento anormal de la permeabilidad de la BHE (189) lo que resulta en una extravasación de agua y constituyentes plasmáticos al espacio extracelular. La alteración de la BHE con edema vasogénico concomitante tiene lugar en prácticamente todas las lesiones cerebrales focales, tales como contusiones cerebrales, tumores, abscesos, lesiones inflamatorias y hemorrágicas, después de radioterapia, y en el período más tardío de la isquemia cerebral. Entre las intoxicaciones destaca el envenenamiento por plomo como causa de edema vasogénico.

La permeabilidad de la BHE puede estar incrementada a consecuencia de:

- Una lesión estructural del endotelio cerebral, lo que conduce a la apertura de las “tight junctions”, aumento de la pinocitosis y alteración celular.
- Una alteración metabólica de los sistemas de transporte endotelial.
- Una neovascularización por vasos carentes de las características de la BHE.

En la investigación del edema vasogénico inducido por una lesión fría se ha observado que su evolución se caracteriza por una fase exudativa, una fase de propagación y finalmente por una fase de resolución.

En la fase exudativa hay una exudación de proteínas plasmáticas, agua y electrolitos plasmáticos. Esto, en modelos experimentales, se observa tras la



administración endovenosa del colorante azul de Evans, que al unirse a la albúmina plasmática tiñe de azul el exudado. Clínicamente, la disrupción de la BHE puede ser reconocida por la exudación de contrastes en la TC y en la resonancia magnética. El exudado es extracelular lo que da lugar a una expansión del espacio extracelular. En el microscopio electrónico se ha observado un aumento del espacio intersticial en la sustancia blanca edematosa, ascendiendo a 1000 nm frente a 60 nm de la sustancia blanca control (126). Además de un aumento del contenido de agua, la extravasación de los constituyentes plasmáticos al tejido cerebral produce un aumento del contenido de  $\text{Na}^+$  en el área cerebral edematosa, mientras que el contenido de  $\text{K}^+$  está disminuido, normalmente por dilución, u ocasionalmente por pérdida del tejido.

El análisis del fluido del edema muestra un contenido de  $\text{Na}^+$  (143 mEq/l) más parecido al del plasma (146 mEq/l) que al del LCR (158 mEq/l); siendo esto coherente con el origen vasogénico alegado (124). Por otra parte, el fluido del edema tiene una presión coloidosmótica aumentada debido a la presencia de proteínas plasmáticas (23 mmHg, correspondiente a 3,98 g/100 ml de proteínas totales) comparada con los 36 mmHg del plasma (correspondiente a 6,61 g/100 ml de proteínas totales) (123). Esto debe ser considerado en la ecuación de Starling para la reabsorción del fluido del edema.

El modelo de lesión criogénica ha mostrado la importancia del lecho vascular en la exudación. Cuando la lesión fría es extirpada inmediatamente, se previene el desarrollo del edema, mientras que la extirpación más tardía dificulta su posterior mejoría (1). Por otra parte, los animales jóvenes tienden a tener menos edema que los adultos, lo cual puede ser atribuido a una presión arterial más baja y a un menor desarrollo del sistema vascular (416).

En la fase de propagación, la difusión del exudado tiene lugar en el espacio intercelular del tejido, preferentemente siguiendo el trayecto de las fibras de la sustancia blanca, a las cuales separa (189). Este tipo de edema cerebral afecta fundamentalmente a la sustancia blanca debido a las características estructurales

de la misma y al mayor tamaño de su espacio extracelular, lo que permite un acumulo relativamente fácil del fluido edematoso. La sustancia blanca puede actuar como una trampa, en la cual el exudado se acumula sin un trayecto de salida directo a las estructuras de sustancia gris adyacente, exceptuando el ventrículo. Como consecuencia, el compartimento de la sustancia blanca puede crecer rápidamente y convertirse en una lesión ocupante de espacio. El exudado no difunde uniformemente en todas las estructuras de la sustancia blanca, hay regiones en las que el fluido del edema penetra menos fácilmente. Entre éstas se encuentran la cápsula interna, la radiación óptica, el cuerpo caloso y las estructuras de sustancia blanca del tronco cerebral inferior. Por lo tanto, el edema raramente difunde de un hemisferio a otro a través del cuerpo caloso, a menos que éste se halle involucrado en la misma lesión (122). El proceso de propagación del fluido del edema a la sustancia blanca es de flujo convectivo a través del espacio extracelular, con la misma velocidad de movimiento para las sustancias moleculares pequeñas que grandes (334).

En la propagación del edema juega un papel decisivo la presión hidrostática capilar, la cual a su vez depende de la presión arterial media. En las primeras fases de una BHE disfuncionante, la extravasación de agua y proteínas está contrarrestada por la presión tisular (190). Una vez vencida esta resistencia y expandido el espacio extracelular, la producción de edema se hace dependiente de la presión hidrostática capilar (190). Por lo tanto, el grado de edema dependerá fundamentalmente de la presión arterial media (190).

La fase de resolución supone el aclaramiento del exudado, por mecanismos tales como: la reabsorción capilar, el drenaje al LCR, la fagocitosis y la degradación por elementos gliales, o el drenaje a los nódulos linfáticos cervicales, considerada una vía alternativa para la absorción de LCR (45). Se ha sugerido la viabilidad de la reabsorción capilar, aunque la reabsorción de las proteínas extravasadas tiende a estar restringida a la BHE íntegra. El drenaje hacia el ventrículo es considerado el mecanismo más importante y eficaz de resolución del edema extracelular (235).

Desde un punto de vista terapéutico, la reducción de la presión intracraneal facilita los gradientes necesarios para el correcto funcionamiento de este mecanismo.

Estudios ultraestructurales del tejido edematoso a nivel cortical muestran la existencia de un incremento del contenido de agua de los astrocitos y una reducción del espacio extracelular secundario al incremento de volumen de los mismos (226). El aumento de volumen del astrocito es debido a su papel en el proceso de resolución del edema y en la fagocitosis de proteínas extravasadas en el espacio extracelular (189). En la sustancia blanca los axones se hallan separados aunque sin solución de continuidad (226), mientras que las fibras corticales arcuatas están, en general, intactas (189).

La BHE alterada, inherente al edema vasogénico, tiende a poner en peligro la eficacia de la osmotherapia, utilizada para reducir la presión intracraneal. Tras la administración de una solución hiperosmolar, la deshidratación se observa en las áreas cerebrales con BHE intacta, pero no en las áreas donde la BHE estaba alterada, y en la cual presumiblemente el agente hiperosmolar ha penetrado rápidamente aboliendo el gradiente osmótico requerido para producir la deshidratación (29). El fenómeno de “rebote”, es decir el aumento secundario de la presión intracraneal, la cual puede llegar a ser más alta que antes de la osmotherapia, parece ocurrir solamente cuando la BHE está alterada; se supone que este aumento de la presión intracraneal se debe a la formación de más edema al invertirse el gradiente osmótico (el agente hiperosmolar pasa del espacio intravascular al intersticial).

### **1.3 Otros tipos de edema**

Con posterioridad a la clasificación de Klatzo (189), otros autores han añadido otras formas de edema según sus mecanismos fisiopatológicos. Estos tipos de edema han sido descritos de forma contradictoria, creando una cierta confusión en lo que se refiere a su definición.

### **1.3.1 Edema intersticial (hidrocefálico)**

Este tipo de edema fue descrito inicialmente por Fishman (109), aparece en las hidrocefalias cuando existe un aumento de la presión intraventricular. Esta presión intraventricular elevada provoca el paso de LCR desde el ventrículo al intersticio periependimario con el consiguiente aumento volumétrico del tejido cerebral (109). El fluido edematoso tiene una composición similar a la del LCR, por lo tanto es pobre en proteínas (109).

### **1.3.2 Edema hidrostático**

En esencia se trata de un edema extracelular pero con un mecanismo fisiopatológico y una composición del fluido extravasado diferentes a la del edema vasogénico (261). Aparece cuando existe una sobrecarga hidrostática del circuito capilar en presencia de una BHE intacta (261). Este tipo de edema es en realidad un trasudado o ultrafiltrado con un bajo contenido en proteínas que ha penetrado en el parénquima cerebral como resultado de un gradiente hidrostático. El edema hidrostático se ha asociado a los fenómenos de reperfusión hemisférica que se observan tras la evacuación de determinados hematomas. En estos casos, la pérdida de los mecanismos de autorregulación provoca una sobrecarga hidrostática del circuito capilar que promueve un paso importante de agua al espacio extracelular. En este tipo de edema la BHE está intacta, siendo en la práctica clínica difícil de diferenciar del edema vasogénico.

### **1.3.3 Edema osmótico**

Este es el resultado de la entrada de agua al cerebro a causa de la hiperosmolalidad del cerebro con respecto al plasma. El gradiente osmótico puede ser debido a una intoxicación acuosa, fluidoterapia incorrecta, secreción inapropiada de hormona antidiurética o natriuresis excesiva, la cual se observa, por

ejemplo, tras una hemorragia subaracnoidea. Debido a que el  $\text{Na}^+$  es el catión predominante, estas situaciones se asocian a hiponatremia. El edema osmótico puede desarrollarse durante la hemodiálisis, cuando el nivel de urea en sangre disminuye muy rápidamente (294). Como la BHE restringe el paso de urea, el contenido de urea cerebral no puede seguir el rápido descenso del nivel de urea en sangre, en consecuencia se desarrolla un gradiente de urea creciente entre el tejido cerebral y la sangre.

La integridad de la BHE no solamente es necesaria para la eficacia de la osmoterapia sino también para el desarrollo del edema cerebral osmótico, ya que cuando la BHE está alterada el cambio de la osmolalidad plasmática es fácilmente transmitida al parénquima cerebral, aboliendo el gradiente osmótico requerido para el desarrollo del edema (121).

En gatos, el análisis del fluido del edema cerebral osmótico, inducido disminuyendo la osmolaridad plasmática, mostró la siguiente composición:  $\text{Na}^+$  130 mEq/l,  $\text{K}^+$  1,6 mEq/l, comparado a 126 mEq/l de  $\text{Na}^+$  plasmático y 4,6 mEq/l de  $\text{K}^+$  plasmático (297). En los cerebros de ratas sometidas a hipoosmolaridad plasmática (251 mOsm/l), se observó que la concentración intersticial de  $\text{Na}^+$  (124 mmol/l) y de  $\text{Cl}^-$  (106 mmol/l) habían disminuido, mientras que la concentración de  $\text{K}^+$  no había cambiado (227). Los cambios del contenido electrolítico en el fluido del edema son probablemente debidos a la dilución y al arrastre del solvente en presencia de un flujo incrementado de fluido extracelular hacia el LCR. En situaciones de hipoosmolaridad plasmática se observa un considerable aumento en la velocidad de formación de LCR (85), esto probablemente también explica el carácter efímero del edema cerebral osmótico. La corta duración del edema cerebral osmótico puede explicar porqué en algunos de los experimentos iniciales no se encontró un incremento en el contenido de agua dos horas después de la intoxicación acuosa (118).

En 1919, Weed y McKibben observaron en modelos experimentales el edema cerebral tras la intoxicación acuosa (451). Soluciones hipoosmolares administradas

## *II. Conceptos básicos: Edema cerebral*

---

in vitro en cortes de cerebro produjeron edema en el compartimento intracelular (292). El edema celular osmótico ha sido medido en suspensiones celulares de glioma C<sub>6</sub> utilizando la citometría de flujo, demostrando un incremento del volumen celular de una media normal de 980  $\mu\text{m}^3$  a 1.469  $\mu\text{m}^3$  (63). Además de un aumento del contenido de agua, en el edema cerebral osmótico, por lo general, existe un descenso en el contenido de K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> (118). En el microscopio electrónico se ha observado edema de la glia perivascular en el tejido cerebral, y edema glial a lo largo con aumento de los espacios intercelulares en la sustancia blanca (228). Además del edema celular, también hay un acumulo extracelular de fluido, lo que explica su drenaje al LCR y la posibilidad de su aislamiento por la inserción de agujas en el tejido. Imágenes de resonancia magnética de difusión de un cerebro de rata con edema inducido por hiponatremia mostraron una reducción del coeficiente de difusión para el agua evidente de un 8% (382).

A diferencia de la hipoosmolalidad plasmática aguda con hiponatremia inherente, en la cual existe edema cerebral concomitante, la hiponatremia crónica no está asociada con un aumento del contenido de agua cerebral importante (153). El proceso regulador que normaliza el contenido de agua supone el descenso del contenido de K<sup>+</sup> cerebral (352), probablemente conjuntamente con la reducción intracelular de los niveles de osmolitos orgánicos (434). A nivel celular, la pérdida de K<sup>+</sup> ha sido observada en muchos tipos de células como un mecanismo para la restauración del volumen celular (130). El desplazamiento iónico celular es probablemente el responsable de los síntomas de la hiponatremia, tales como la somnolencia y las convulsiones epilépticas (98).

En el tratamiento de la hiponatremia prolongada mediante la administración de solución salina hipertónica es aconsejable no administrar más de 0,5 mmol/l de Na<sup>+</sup> a la hora y no producir un aumento del Na<sup>+</sup> plasmático mayor de 25 mmol/l en 48 horas, para evitar el desarrollo de mielinolisis central pontina (434).

#### **1.3.4 Formas mixtas de edema**

Aunque en modelos experimentales se pueden reproducir las formas puras de edema, en la práctica clínica y en un considerable número de lesiones pueden coexistir simultáneamente distintas formas de edema, siendo también posible que en los diferentes estadios de evolución de una misma lesión existan mecanismos de edema claramente diferenciados (190).

## **2. Mecanismos lesivos del edema cerebral**

La hipertensión intracraneal es la principal causa por la que el edema produce alteraciones neurológicas. En el edema, el fluido acumulado ejerce un efecto masa, con aumento de volumen y de presión que, si no se compensa, puede afectar a la perfusión vascular de la región, dando lugar a una situación de isquemia secundaria que a su vez incrementará el edema. Por otro lado, la reducción del flujo sanguíneo cerebral conlleva daño anóxico local del endotelio vascular que incrementará la permeabilidad de la BHE, y por lo tanto, el edema local (301).

En el paciente con un TCE existen mecanismos de lesión que guardan poca o ninguna relación con el aumento de la PIC, así por ejemplo en el edema vasogénico una de las causas de lesión es la separación progresiva de los capilares de los elementos que van a nutrir. Esta separación dificulta el aporte correcto de oxígeno y substratos necesarios para mantener el metabolismo cerebral (190). El oxígeno pasa del capilar a la célula por un proceso de difusión, y en todos los procesos difusivos el tiempo necesario para que una sustancia recorra un determinado espacio es proporcional al cuadrado de la distancia (447). Esto implica que si se duplica la distancia entre el capilar y la célula, el oxígeno tardará en recorrer este camino no el doble de tiempo sino cuatro veces más (447), por este mecanismo el edema puede generar isquemia y ésta edema, perpetuándose un círculo vicioso difícil de interrumpir. Estudios experimentales han objetivado que en

las zonas vecinas al edema cerebral, el FSC regional se halla sensiblemente reducido y a menudo por debajo de los umbrales isquémicos (190).

La anormal permeabilidad de la BHE en el edema cerebral vasogénico, permite el paso de determinadas sustancias al parénquima cerebral desencadenando una serie de cascadas metabólicas con potencial lesivo para la membrana celular y que son a su vez edematógenas. En modelos experimentales, se ha podido demostrar que en las zonas edematosas existe un acumulo considerable de sustancias tales como glutamato, serotonina, ácidos grasos y componentes del sistema kalicreína-kininógeno-kinina (308). Aunque estas sustancias proceden del plasma, también son generadas por la lesión tisular cortical responsable del edema (308). Estos componentes pueden modificar la permeabilidad de la BHE, perpetuando las alteraciones de la microcirculación y por lo tanto el edema. La liberación de estas sustancias justifica que determinadas lesiones de pequeño tamaño sean muy edematógenas.

De entre las sustancias conocidas que se liberan en los TCE y en la isquemia cerebral, el ácido araquidónico (AA) y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos) han sido las más estudiadas y las que mayor capacidad lesiva han demostrado (408). El AA es un ácido graso poliinsaturado que, en condiciones normales, forma parte de las membranas celulares del tejido cerebral. El AA aumenta su concentración tisular después de determinados insultos cerebrales, demostrándose su papel en la génesis del edema cerebral citotóxico (408). El AA activa a las fosfolipasas que son las responsables de la lesión en la membrana celular. En cultivos de células gliales la administración de AA provoca un incremento dosis-dependiente del volumen de las células de hasta un 119% respecto a sus valores basales (408). El mecanismo de acción más probable es a través de una activación de la peroxidación lipídica de la membrana celular con el consiguiente aumento de su permeabilidad al  $\text{Na}^+$  y el arrastre pasivo de agua intracelular (408).



### **3. Edema cerebral postraumático**

El edema cerebral representa en los traumatismos craneoencefálicos la lesión secundaria por excelencia. Es por lo tanto, una lesión que contribuye a la morbilidad y mortalidad del TCE. Como lesión secundaria es potencialmente evitable, y su tratamiento precoz, cuando es eficaz, contribuye a mejorar el resultado final del paciente neurocrítico. Los problemas que el edema cerebral postraumático plantea, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como diagnóstico, son difíciles de sistematizar debido a que no existe de momento una terminología uniforme ni un consenso general sobre su clasificación. Debido a que el diagnóstico y el manejo terapéutico de los pacientes con un TCE se basa fundamentalmente en la información que aporta la TC, una buena forma de analizar estos problemas, consiste en partir de los hallazgos que aporta esta exploración.

A grandes rasgos desde el punto de vista morfológico, en el examen tomográfico del TCE se pueden diferenciar dos tipos de edema: focal y difuso. El edema focal es un edema localizado que aparece alrededor de lesiones tales como contusiones, laceraciones cerebrales, estallidos de lóbulo o hematomas y también en los estadios avanzados de los infartos cerebrales. Este edema perilesional es generalmente de origen vasogénico. En el examen tomográfico, el tejido edematoso es hipodenso respecto al parénquima cerebral normal y tiene unas características muy similares a las del edema que aparece alrededor de los tumores y de los abscesos cerebrales. El modelo experimental que mejor lo define es la lesión criogénica del encéfalo (226).

El edema cerebral difuso tanto desde el punto de vista fisiopatológico como diagnóstico presenta mayores dificultades. Podemos diferenciar, en general, dos formas: hemisféricas unilaterales y difusas bilaterales (224). Las formas hemisféricas unilaterales se pueden encontrar como lesión aislada o asociadas a hematomas extra-axiales, sobretudo al hematoma subdural agudo. También pueden desarrollarse después de la evacuación quirúrgica de algunos hematomas

extra-axiales (224). El problema primordial tanto en estas formas unilaterales como en las difusas bilaterales, consiste en establecer el diagnóstico diferencial entre un aumento del volumen sanguíneo cerebral y el aumento de agua intracelular.

### **3.1 Factores etiopatogénicos en el edema postraumático**

En el edema cerebral postraumático no existe un factor etiopatogénico único, sino que estos son múltiples (226). De acuerdo con Long, uno o más de los siguientes mecanismos pueden aumentar el contenido de agua en el tejido cerebral:

- Disrupción mecánica de la BHE: este mecanismo predomina en las contusiones y en las laceraciones cerebrales.
- Producción de factores edematógenos tales como los radicales libres de oxígeno y los aminoácidos excitotóxicos, que en distintos modelos experimentales han demostrado su capacidad edematógena.
- Alteración de procesos metabólicos. La hiperactividad de algún proceso metabólico implicado en la producción de agua a nivel cerebral podría ser el causante de algunas formas de edema postraumático (226).
- Mecanismos neurógenos. Existen suficientes datos para afirmar que el árbol cerebrovascular y, de algún modo, el contenido de agua del encéfalo están regulados por centros específicos del tronco cerebral entre los que destaca el locus ceruleus (226).

A estos mecanismos hay que añadir los fenómenos isquémicos, con su potencial edematógeno y que con tanta frecuencia aparecen en el TCE grave.

## **3.2 Fisiopatología del edema cerebral postraumático**

### **3.2.1 El edema perilesional en las lesiones focales**

Las contusiones cerebrales (laceraciones, estallidos, etc.) representan uno de los ejemplos de edema vasogénico después de un TCE. En modelos experimentales, la lesión criogénica provoca un aumento volumétrico del área lesionada por un acumulo del contenido tisular de agua (377). En modelos experimentales de contusión hemorrágica se ha demostrado que es posible inducir un aumento rápido, a los 30 minutos, del contenido de agua en el hemisferio lesionado (433). El máximo incremento de volumen, dependiendo del tipo de especie animal, aparece entre las 24–48 horas después de instaurada la lesión (377). En las contusiones hemorrágicas de gran tamaño, el edema puede extenderse a zonas distantes y no lesionadas.

Las contusiones cerebrales siguen un proceso “madurativo” metabólico y neuropatológico, comportándose en muchos aspectos de forma similar a las lesiones isquémicas (53). En el perfil metabólico de las contusiones existen dos fases bien diferenciadas (421). En la primera, de forma casi inmediata al impacto, en las zonas pericontusionales y en el hipocampo ipsilateral, tiene lugar una respuesta hipermetabólica caracterizada por un incremento significativo del consumo metabólico local de glucosa (421). En un segundo estadio, aproximadamente a los 30 minutos de establecida la contusión, la fase hipermetabólica evoluciona hacia un hipometabolismo que llega a ser mínimo a los 10 días de instaurada la lesión (421). Los estudios de FSC en este mismo modelo demuestran que ya desde el inicio existe a nivel local una reducción significativa del FSC y que ésta se mantiene a los diez días del impacto (421).

Las alteraciones de la permeabilidad de la BHE en las zonas alejadas del impacto tras un TCE grave han sido poco estudiadas. Para algunos autores, el defecto en la estructura pentalaminar de las uniones interendoteliales de la BHE observado en los tumores cerebrales aparece también en las lesiones traumáticas (226). Sin

embargo, este tipo de alteraciones difusas de momento no tiene el suficiente soporte en la literatura para poderlo aceptar como una parte fundamental de la fisiopatología del TCE.

### **3.2.2 Edema cerebral, swelling y aumento del volumen intravascular**

El principal problema en la tumefacción cerebral postraumática de uno o ambos hemisferios cerebrales ha sido diferenciar entre el edema y el aumento del volumen intravascular. La utilización imprecisa y a menudo contradictoria del término *swelling* ha aumentado la confusión existente en este tema. Desde un punto de vista semántico, el término inglés *swelling* únicamente indica un aumento del tamaño o volumen o una expansión de un determinado objeto u órgano (143). Por lo tanto, aplicado al encéfalo, brain swelling supone una tumefacción o aumento del volumen cerebral a expensas de cualquiera de sus componentes (224). Algunos autores han utilizado este término para designar a una tumefacción cerebral inespecífica, en cambio otros lo han utilizado para referirse concretamente al aumento del volumen intravascular (*brain swelling*) para así poderlo diferenciar del aumento del contenido de agua intra o extracelular (*brain edema*) (224).

### **3.2.3 Edema hemisférico bilateral o ingurgitación vascular**

El denominado *swelling* hemisférico bilateral por criterios de TC puede aparecer en los TCE moderados o graves (224). La prevalencia de *swelling* bilateral en los TCE graves oscila entre el 13,9% y el 24% (224), en más de la mitad de los casos coexisten lesiones asociadas tales como hemorragia subaracnoidea, pequeños hematomas subcorticales o en ganglios de la base, y/o pequeños hematomas extracerebrales (224). La atenuación del parénquima cerebral en la TC suele ser normal o estar discretamente aumentada, aunque en algunos casos es posible observar una baja atenuación de ambos hemisferios (223). Cuando en la TC se evidencia una hipodensidad del parénquima cerebral, se puede afirmar que existe

un aumento del contenido de agua cerebral, por lo tanto edema; sin embargo, el conflicto surge cuando el parénquima cerebral tiene una densidad normal o discretamente elevada. En éste último grupo la opción más considerada, demostrada en modelos experimentales (215), ha sido que el aumento del volumen cerebral se debe a un aumento del FCS (hiperemia).

En estudios experimentales, se ha observado que en determinados tipos de TCE se produce una pérdida de los mecanismos de autorregulación cerebral. Cuando la autorregulación cerebral está alterada, el FSC es pasivamente dependiente de la presión arterial media, por lo tanto en estos pacientes un aumento de ésta produce un aumento del FSC, del volumen sanguíneo cerebral y como consecuencia de la presión intracraneal. Bruce y col. demostraron, sobre todo en la edad pediátrica, que la hiperemia fue la causa del deterioro de algunos pacientes (48).

El grupo de Richmond, en un nuevo modelo experimental que reproduce la lesión axonal difusa del humano, ha podido demostrar que el aumento volumétrico que aparece en el encéfalo tras este tipo de traumatismo se debe fundamentalmente a un aumento de agua con una reducción simultánea del volumen intravascular (187, 235). Estos estudios son contradictorios con los del mismo grupo publicados en 1987, en los que se defendía al aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) como responsable del incremento volumétrico en los TCE graves (236). Sin embargo, la monitorización de la hemodinámica cerebral ha puesto de manifiesto que la hiperemia no es frecuente, ni guarda una buena correlación con los aumentos de la PIC observados en la fase aguda de los TCE (357).

#### **3.2.4 Edema neurotóxico**

Existen modelos experimentales que han puesto de manifiesto que el aumento de agua intracelular ligado a una liberación masiva de aminoácidos excitotóxicos podría jugar un papel importante en el aumento volumétrico del parénquima cerebral (235). De acuerdo con Klatzo, el término “edema citotóxico” define a un

edema por déficit energético y fallo de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (189,190), Marmarou ha propuesto utilizar el término de “neurotóxico” al edema intracelular que aparece en ausencia de isquemia, producido generalmente por una entrada de agua al compartimento intracelular secundaria a una liberación masiva de aminoácidos excitotóxicos. En estos casos, el aumento de la concentración tisular de glutamato estimula a los receptores inotropos provocando edema intracelular (235). Esta forma diferencial de edema podría explicar las importantes discrepancias observadas en este tema.

La elevada prevalencia de lesiones isquémicas en los TCE (128) hace difícil diferenciar el papel que el edema neurotóxico tiene respecto al citotóxico, este último provocado por la isquemia. Por una parte, en la isquemia se liberan aminoácidos excitotóxicos y, por otra parte, estudios clínicos han demostrado que ésta juega un importante papel en el aumento del volumen cerebral postraumático. En algunos pacientes con *swelling* cerebral uni o bilateral, se ha demostrado que el patrón observado mediante TC dinámico es el de una importante isquemia cerebral (466).

### **3.2.5 Edema hemisférico unilateral**

Puede presentarse aislado, asociado a hematomas extra-axiales, o en el periodo inmediato a la evacuación de lesiones ocupantes de espacio. En la fase aguda y en aquellos casos en los que el examen radiológico no demuestra una menor densidad del tejido cerebral, se plantea de nuevo un problema en el diagnóstico diferencial entre el aumento de volumen intravascular y el de edema intracelular. A partir de información obtenida en estudios experimentales se ha sugerido que estos aumentos del volumen cerebral frecuentemente son manifestaciones de fenómenos fisiopatológicos distintos. En las formas aisladas, la rapidez con que aparece esta tumefacción en algunos casos y su rápida resolución en otros, hace pensar en un fenómeno vascular ligado a una alteración de los mecanismos normales de autorregulación cerebral. Se han descrito casos de *swelling* hemisférico unilateral

dentro de los primeros 20 minutos tras el impacto (193). La tumefacción unilateral no asociada a otras lesiones hemisféricas se observa aproximadamente en el 6% de los TCE graves (466).

### **3.2.6 Edema hemisférico y hematoma subdural agudo**

En la mayoría de los casos, la tumefacción hemisférica unilateral está asociada a hematomas extra-axiales. En la serie de Lobato, en un 83,5% de los casos el hematoma subdural agudo fue la lesión asociada mientras que en un 10,5% fue un hematoma extradural (466). Tanto en estudios experimentales como clínicos parece que este tipo de tumefacción responde, en general, a fenómenos isquémicos (466). Bullock ha sugerido que la isquemia subyacente al hematoma podría estar producida por una liberación masiva de aminoácidos excitotóxicos provocada por la sangre extravasada; estas sustancias, y no los fenómenos puramente compresivos, serían las responsables de inducir el edema (51).

En este grupo a menudo se incluyen a pacientes con pequeños hematomas subdurales e importantes desplazamientos de la línea media, no justificables por el tamaño del hematoma, explorados de forma precoz tras el traumatismo. Es frecuente que en una TC de control realizada a los pocas horas del traumatismo se observe que el incremento de volumen ha revertido (381). En este tipo de tumefacciones rápidamente reversibles probablemente el componente vascular predomina sobre el aumento de agua, siendo los hematomas extracerebrales epifenómenos con poca repercusión clínica.

### **3.2.7 Edema post-evacuación**

Este tipo de tumefacción cerebral puede aparecer tras la evacuación de cualquier masa intra o extracerebral. En los TCE frecuentemente aparece después de la evacuación de hematomas subdurales agudos, en la TC el parénquima cerebral

suele aparecer hipodenso (por aumento del contenido de agua). El mecanismo fisiopatológico es similar a los fenómenos de isquemia-reperfusión y a los fenómenos de alteración de la BHE (83).

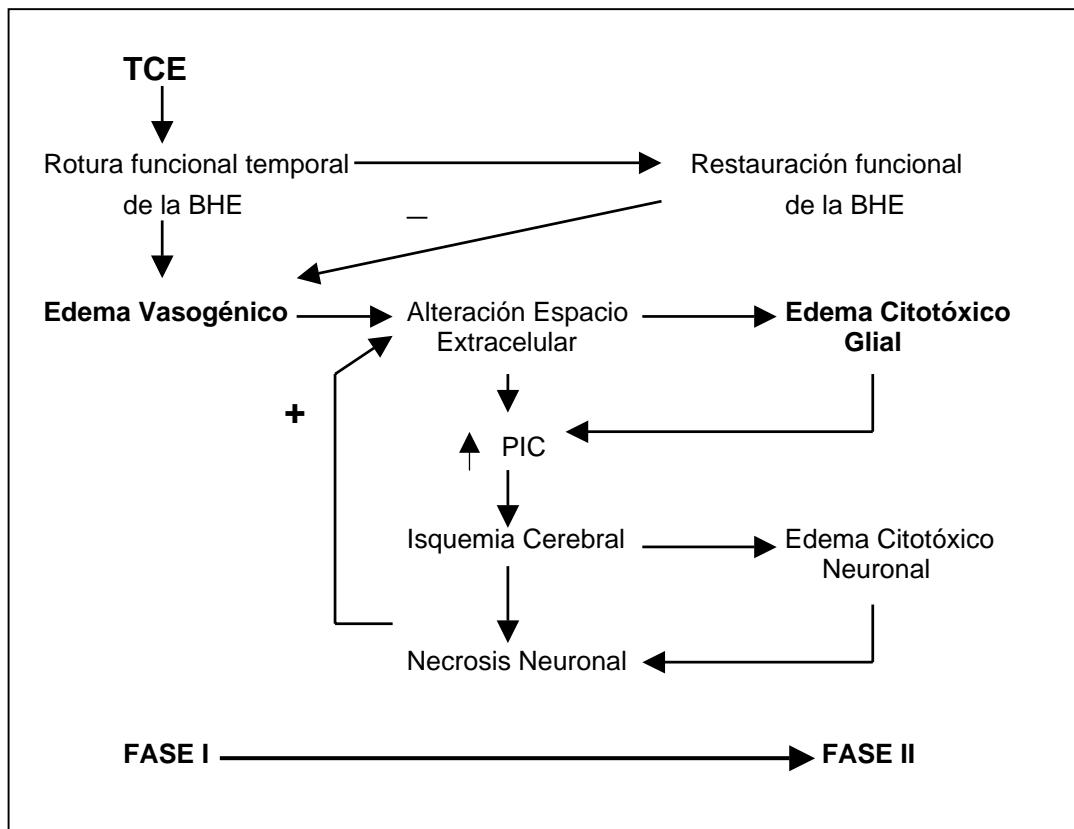
En estos pacientes, en general, la lesión existente provoca fenómenos locales isquémicos con la consiguiente acidosis tisular y alteración de los mecanismos de autorregulación. La perfusión brusca del hemisferio lesionado tras la evacuación de la lesión produce una sobrecarga del circuito capilar incapaz de defender mediante los mecanismos de autorregulación. En estas lesiones el tipo de edema suele ser hidrostático o vasogénico, dependiendo del estado de la BHE. Además la pérdida de la autorregulación, al menos durante las primeras fases de la perfusión, da lugar simultáneamente a un aumento del VSC (fase hiperémica). Por lo tanto, los mecanismos implicados en este tipo de tumefacción son casi siempre mixtos, alternando la ingurgitación vascular con el aumento del contenido de agua cerebral.

### **3.2.8 Modelo bifásico de edema cerebral**

Los nuevos conocimientos de la diferente respuesta fisiopatológica de las neuronas y las células gliales frente a las alteraciones del medio extracelular y la isquemia, junto al comportamiento funcional de la BHE en los diferentes tipos de lesiones cerebrales, pueden unificarse en un concepto evolutivo de edema cerebral: modelo bifásico de edema cerebral. Cualquier alteración del medio extracelular, bien por rotura de la BHE, por ejemplo secundariamente a un TCE, o por necrosis celular, como sucede en la isquemia, conduce a un edema citotóxico glial secundario que determinaría, según su extensión y duración, una serie de círculos viciosos de edema-isquemia, **Figura 6**. De la resolución de este edema citotóxico depende el pronóstico neurológico del paciente, pero lamentablemente quedan muchas incógnitas por conocer para que pueda tratarse adecuadamente.



El edema inducido traumáticamente se puede detectar a los pocos minutos de la lesión y aumenta en las siguientes horas, alcanza un primer máximo a las 6 horas y se recupera parcialmente entre las 6 y 12 horas; vuelve a aumentar hasta las 48 horas, momento en que alcanza el máximo. Después se reabsorbe progresivamente hasta los 6-7 días (211). Estos resultados sugieren un patrón bifásico que se correlaciona con los cambios estructurales observados en la vascularización cerebral (129). Primero existe un fracaso funcional que se corresponde con una alteración transitoria de la BHE, y después se producen cambios morfológicos en el endotelio de los vasos de la microcirculación. La cadencia con que ocurren estos acontecimientos en el edema cerebral puede ser un buen indicador de actitudes terapéuticas idóneas en cada momento.



**Figura 6.** Modelo bifásico del edema cerebral difuso postraumático.

## **4. Aspectos neurorradiológicos del edema cerebral**

El desarrollo de la TC, y posteriormente el de la resonancia magnética (RM), ha hecho posible la visualización directa de lesiones del sistema nervioso. Estas exploraciones no sólo ayudan a establecer un diagnóstico sino que también han contribuido a la estimación y aproximación diagnóstica de ciertos fenómenos hemodinámicos, tales como la hipertensión intracraneal, y funcionales intracraneales (riesgo de enclavamiento, compromiso vascular, etc.) frecuentes tras un TCE. Sin embargo, tanto la TC como la RM no siempre pueden diferenciar las distintas formas de tumefacción cerebral, que además pueden coexistir en un mismo paciente (466).

El diagnóstico de tumefacción cerebral normalmente se realiza mediante la TC. Ésta es más sensible que la RM para valorar las alteraciones en el tamaño de los espacios subaracnoideos (115). Radiológicamente se observa un aumento del volumen cerebral que produce una obliteración de los espacios subaracnoideos de la convexidad, de las cisternas de la base y del sistema ventricular (115). Sin embargo, la valoración de los espacios subaracnoideos es subjetiva, por lo que existe una amplia variabilidad entre distintos observadores (115). Los criterios de tumefacción son la ausencia u obliteración de las cisternas de la basales y/o del III ventrículo (213). Aunque no deberían incluirse en este diagnóstico aquellos casos en los que la expansión del hemisferio cerebral se deba al efecto de masa producido por un hematoma que desplace la línea media más de 5 mm (243). Frecuentemente el diagnóstico de tumefacción es difícil resultando muy útil el examen comparativo con una TC previa o con un control posterior. Cuando la tumefacción es secundaria a un aumento del volumen sanguíneo, tanto la TC como la RM muestran un buen contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris cortical y la de los núcleos basales, en estos casos también se ha descrito un discreto aumento de la densidad del parénquima cerebral (54). En las tumefacciones unilaterales, la RM es más sensible que la TC en la detección de

pequeñas colecciones hemáticas subdurales, identificando con mayor precisión su tamaño y extensión.

El diagnóstico radiológico de edema cerebral vasogénico es más sencillo que el de tumefacción por aumento del VSC, ya que tanto la TC como la RM son sensibles a cambios en la concentración hídrica del parénquima cerebral. En la TC, el edema se muestra como un área de baja densidad que con frecuencia produce un efecto de masa (468), esta hipodensidad puede ser focal, multifocal o difusa afectando a uno o a ambos hemisferios. En los casos de edema difuso bilateral, al igual que en los aumentos difusos del VSC, se objetiva una obliteración bilateral y simétrica de los surcos de la convexidad, de las cisternas de la base y del sistema ventricular. La hipodensidad del parénquima casi siempre se valora de forma cualitativa, pudiendo establecerse comparaciones entre diferentes zonas del encéfalo (466). La TC de alta resolución, aunque aumenta la resolución espacial disminuye el contraste tisular, por lo tanto, en estos pacientes impide la valoración de cambios en la diferenciación entre la sustancia gris y blanca.

En los edemas difusos, la hipodensidad parenquimatosa hace que los senos dures puedan parecer hiperdensos respecto al parénquima cerebral. A esta hiperdensidad relativa, también puede contribuir la presencia de una estasis venosa secundaria a un aumento de la presión intracraneal (115). Esta hiperdensidad no debe confundirse con una trombosis de los senos dures, lo cual a veces es difícil ya que la trombosis de un seno puede ser la causa de edema cerebral (71). En caso de duda, es útil repetir la TC tras la administración de contraste, para poder detectar si existe trombosis mediante el “signo del delta” (446). En los casos de edema cerebral muy importante, la hipodensidad afecta a la sustancia blanca y a la sustancia gris cortical, lo que condiciona una completa desaparición del contraste entre sustancia gris y sustancia blanca, que incluso puede llegar a invertirse (349).

Aunque la RM no se utiliza de modo rutinario en los TCE, ésta es más sensible que la TC en el diagnóstico de lesiones no hemorrágicas (323). En la RM el edema se manifiesta como un área hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. Se están

desarrollando índices de perfusión tisular y de difusión hídrica que en un futuro pueden ser útiles en la valoración del *swelling* y del edema cerebral.

### **Particularidades radiológicas de algunos tipos de edema**

El edema vasogénico que aparece alrededor de las contusiones, probablemente es el que mayor incidencia tiene en el paciente traumático. Se ha demostrado que éste ya es visible a las 8 h del traumatismo y aumenta progresivamente hasta alcanzar su máxima extensión entre 3<sup>er</sup>-5<sup>o</sup> día tras el traumatismo (55). Se ha observado que en las lesiones hemorrágicas traumáticas el edema puede ser casi dos veces superior al que aparece en los hematomas cerebrales espontáneos y casi el triple al que aparece asociado a los hematomas por aneurismas (407). En algunos casos el edema perilesional de las contusiones puede producir un mayor efecto masa que el de la propia área hemorrágica. En la TC, este edema aparece como un área hipodensa localizada en la sustancia blanca que generalmente respeta a la sustancia gris y a las fibras más compactas de la sustancia blanca como el cuerpo calloso y la cápsula interna, adoptando con frecuencia una morfología característica en “dedo de guante”.

En los estudios radiológicos el edema citotóxico, como por ejemplo el que aparece en un infarto, se muestra como un área hipodensa por TC e hiperintensa en T2 por RM. Aunque afecta a la sustancia blanca se localiza preferentemente en la sustancia gris debido a la mayor demanda energética de esta última que la hace más vulnerable a los insultos hipóxicos.

## **5. Implicaciones terapéuticas**

Aunque se ha avanzado de forma significativa en el conocimiento fisiopatológico del edema cerebral, todavía quedan importantes aspectos por conocer. Esto hace que en muchos casos no sea fácil poder aplicar normas terapéuticas rígidas en el

tratamiento del TCE. Un ejemplo de esta dificultad es la controversia que existe sobre el manejo óptimo de la presión de perfusión cerebral en el edema cerebral. Algunos autores han propuesto mantener presiones de perfusión cerebral superiores a 70 mmHg, incluso utilizando aminos presoras si es necesario (347,348). Esta actitud terapéutica, aunque útil en algunos pacientes, plantea numerosas dudas en cuanto a su efectividad en aquellos que hayan perdido los mecanismos normales de autorregulación, ya que, el aumento de la presión arterial media sobrecarga la presión del circuito capilar, facilitando por lo tanto la formación de edema. Otros autores, entre los que destaca el grupo de Lund, han propuesto, sin embargo, administrar vasoconstrictores del lecho vascular cerebral (dihidroergotamina) e hipotensores sistémicos, sin efecto vasodilatador cerebral, a los pacientes con un TCE grave e hipertensión intracraneal (19,20), para disminuir de esta forma la sobrecarga del circuito cerebral. Aunque este esquema terapéutico podría ser el apropiado para tratar a pacientes con una autorregulación alterada o abolida, los riesgos asociados a la hipotensión arterial deben ser valorados previamente.

Para que el clínico pueda plantear un adecuado tratamiento es fundamental que pueda diferenciar los casos en que el aumento volumétrico es secundario a un aumento del volumen de agua de aquellos debidos a un aumento del volumen intravascular, así como los distintos estadios en la evolución del edema. Hoy en día, la monitorización continua de la hemodinámica cerebral a partir de métodos como la saturación de la oxihemoglobina en el bulbo de la yugular, las diferencias arterio-yugulares de oxígeno y la medición de la presión parcial de oxígeno tisular cerebral, entre otros, permiten junto con la TC agrupar a los pacientes en categorías diagnósticas más precisas.

Una vez que se ha desarrollado el edema y la PIC ha empezado a elevarse el tratamiento deberá ser dirigido principalmente a controlar la PIC, manteniéndola por debajo del umbral crítico de 20 – 25 mmHg. A continuación se revisa el tratamiento a realizar para prevenir o tratar a este tipo de pacientes, en los cuales la evidencia permite esbozar algunas normas generales.

## **5.1 Maniobras generales**

### **5.1.1 Fluidoterapia**

Cuando la BHE está intacta, la presión hidrostática y la presión oncótica tienen un papel mucho menos importante que la presión osmótica, así una reducción del 50% de la presión oncótica conlleva una variación del gradiente de presión inferior a la obtenida por una diferencia de osmolaridad transcapilar de 1 mOsm/l (no teniendo ningún efecto sobre el edema cerebral), mientras que una disminución mínima de la osmolalidad del orden de 3 a 5 mOsm/kg puede ser el origen o agravamiento de un edema cerebral (133,329,432). Por tanto la osmolalidad plasmática más que la presión oncótica, es la principal determinante del movimiento de agua a nivel cerebral (133,160,432). Toda variación de la osmolalidad plasmática va a inducir movimientos de agua a través de la BHE, ante estas variaciones, el cerebro es capaz de regular su propio volumen gracias a las modificaciones del contenido intracelular en "osmoles protectores" (160).

En las áreas cerebrales donde la BHE está lesionada no se establecen gradientes oncóticos ni osmóticos, ya que la concentración de los solutos se equilibra a través de la misma; en este caso, los movimientos hídricos están únicamente gobernados por la presión hidrostática (133,329). En el cerebro lesionado, la reducción de la osmolalidad plasmática aumenta el edema y por lo tanto la PIC, principalmente a expensas de las áreas cerebrales donde la BHE está intacta. En consecuencia, uno de los objetivos en el manejo hidroelectrolítico en el TCE debe ser tratar de evitar la disminución de la osmolalidad (90). A nivel experimental se ha demostrado que la disminución de la presión oncótica con mantenimiento de la osmolalidad no incrementa el edema cerebral a nivel de tejido sano o lesionado (90). Sin embargo existen estudios que afirman que la reducción de la presión oncótica favorece la formación de edema cerebral, tales investigaciones son criticables ya que fue utilizada la solución Ringer-lactato (cristaloide hipotónico). Por lo tanto, en ausencia de suficientes datos sobre este punto, parece razonable, también, evitar disminuciones importantes de la presión oncótica en los pacientes con un TCE (90).

Hace años la restricción hídrica fue utilizada como un medio supuestamente efectivo en el tratamiento del edema cerebral. En el momento actual, se puede afirmar que la restricción hídrica no previene ni ayuda a tratar el edema cerebral, pudiendo ser causa de inestabilidad hemodinámica y de disminución del FSC (329). El objetivo de la fluidoterapia en neurotraumatología debe ser conseguir una normovolemia isotónica o ligeramente hipertónica, a fin de disminuir o por lo menos no aumentar el volumen cerebral (133,329).

El mantenimiento de una normovolemia y la elección de la solución a reemplazar juega un papel primordial en los pacientes con un TCE, teniendo en cuenta que no es infrecuente la asociación de lesiones hemorrágicas que den lugar a una situación de hipovolemia. Todo ello unido a la variabilidad de respuestas neurohumorales, grados variables de disfunción orgánica y terapéuticas comúnmente utilizadas, ventilación mecánica, diuréticos, tipo de nutrición, hace que aplicar la correcta fluidoterapia en estos pacientes sea muy difícil.

De una forma general podemos afirmar que las soluciones glucosadas no son aconsejables en este tipo de pacientes salvo que exista riesgo de hipoglucemia (133,329). El transporte de una molécula de glucosa se acompaña obligatoriamente del paso de una molécula de agua, aumentando por lo tanto el edema cerebral. Por otra parte, la elevación de la concentración cerebral de glucosa agrava el pronóstico neurológico en caso de lesiones cerebrales, ya que en estas circunstancias el metabolismo de la glucosa se realiza por glicolisis anaerobia, con aumento de la producción de lactatos, acumulación de iones  $H^+$  y acidificación del tejido cerebral, agravando la situación de isquemia y conduciendo a la necrosis celular, a partir de este instante las reacciones en cadena producen la liberación de radicales libres y la entrada de calcio en las células vecinas, así la isquemia cerebral se propaga a las células situadas en la zona de penumbra isquémica, por lo tanto los efectos deletéreos más importantes de la glucosa sobre el cerebro no son debidos a su poder osmótico (133). En el TCE, el edema cerebral conduce a una isquemia cerebral de importancia variable con acidosis láctica agravada por la hiperglucemia y responsable por lo tanto de un aumento del edema citotóxico. Así,

la hiperglucemia en las primeras horas de un TCE es considerada como factor agravante (160), pero el nivel a partir del cual se intensifica el daño neurológico no se conoce. Parte de la dificultad para averiguar cuales son los niveles de glucemia "seguros", estriba en que la glucemia puede no reflejar los niveles de glucosa cerebral en periodos de hiperglucemia transitoria. La tendencia actual en reanimación cerebral, consiste en el mantenimiento de una normoglucemia, lo que implica vigilar y evitar la perfusión de solutos glucosados, recomendándose administrar insulina si la glucemia es mayor de 200 mg/dl (160).

El Ringer-lactato es una solución hipotónica responsable de un aporte de agua libre que se puede cifrar aproximadamente en 110 ml/l (329). Al ser una solución débilmente hipoosmolar puede, en grandes volúmenes, contribuir a la formación de edema cerebral (90), por tanto parece razonable restringir su uso en aquellos pacientes con riesgo de edema cerebral o hipertensión intracraneal. El cristaloiide de elección en la reanimación de los pacientes con un TCE es el ClNa al 0,9 %, ya que al ser una solución levemente hipertónica en relación al plasma mantiene la osmolalidad sérica (90,133,329). Sin embargo, hay que tener en cuenta que por su pH (inferior a 7) y su alto contenido en iones cloro, puede dar lugar a acidosis metabólica hiperclorémica. La administración de grandes cantidades (1,3 ml/Kg/min) de ClNa al 0,9 %, sólo aumenta la presión del LCR mientras dura la infusión (probablemente debido a la hipervolemia y hemodilución) mientras que la administración de agua libre causa un marcado y prolongado aumento de la presión de LCR. Entre las soluciones cristaloides isoosmolales con efecto "buffer" se encuentra el Plasma-lyte® que al contener acetato y gluconato (se metabolizan en el hígado en bicarbonato y agua) está contraindicada en aquellas situaciones que incrementen sus niveles o exista un impedimento en la utilización de los mismos: hepatopatías graves, alcalosis respiratoria, etc. Debido a que en los TCE graves la hiperventilación se utiliza con frecuencia para el control de la PIC, el uso de esta solución debe individualizarse.

Las soluciones coloides, en contraste a las soluciones cristaloides, además de evitar una disminución marcada de la presión oncótica, permanecen en el espacio



vascular hasta que se redistribuyen, metabolizan o excretan. Cuando la BHE está intacta las soluciones coloides pueden ser utilizadas para aumentar el volumen plasmático y la presión oncótica sin aumentar la PIC; en cambio, cuando la permeabilidad de la BHE está alterada, estas soluciones penetran en el espacio intersticial, pudiendo ser responsables de aumentos localizados de edema cerebral. La albúmina al 5 % expande el volumen vascular en un grado que supera levemente el volumen infundido, perdurando su efecto unas 24 horas, su utilización en el TCE es aceptable pero cara (329). El hidroxietilalmidón es un almidón sintético que fue presentado como alternativa de bajo costo a la albúmina. Los almidones de bajo peso molecular son polímeros naturales modificados, provistos de propiedades farmacológicas que los aproximan a los coloides naturales. Han demostrado ser eficaces al producir una expansión volémica superior al volumen perfundido perdurando su efecto de 12 a 24 horas, pero por sus potenciales efectos adversos sobre la coagulación no deben ser administrados en volúmenes superiores a 20 ml/kg/día (90). Las gelatinas sólo producen una expansión volémica modesta (inferior al volumen infundido), además de tener una corta duración de acción (23). Su principal ventaja radica en la posibilidad de poder utilizar un volumen ilimitado pero su uso en los pacientes con un TCE no es del todo adecuada ya que son soluciones muy viscosas. El dextrano 40 (3,5%) tiene propiedades farmacológicas parecidas a las gelatinas. Aunque los dextranos 60-70 (6%) tienen una duración de acción más larga, su uso está limitado por las alteraciones de la hemostasia que pueden producir (23), en general, han sido utilizados para prolongar la duración de acción de los sueros salinos hipertónicos en la reanimación inmediata de pacientes con un TCE y shock hipovolémico (151).

### **5.1.2 Elevación de la cabeza**

Es una práctica clínica estándar elevar la cabeza entre 15 y 30 grados sobre el plano horizontal a los pacientes con edema cerebral para facilitar el drenaje venoso cerebral y reducir la PIC. Antes de elevar la cabeza el paciente debe estar normovolémico ya que la PAM y la PPC disminuye si se eleva la cabeza cuando el

paciente está hipovolémico (345). Existen estudios en los que se demuestra que la elevación de la cabeza a 30° en un paciente normovolémico reduce la PIC sin reducir la PPC o el FCS (99).

Por lo que respecta al cuello, éste debe mantenerse en posición neutra, evitando la compresión del sistema venoso yugular. En los pacientes con una posible fractura vertebral torácica o lumbar, la cabeza puede ser elevada, usando la posición de antiTrendelenburg.

## **5.2 Exéresis quirúrgica**

La exéresis quirúrgica de lesiones masa (tumores, abscesos, hematomas subdurales, etc.) es efectiva para el tratamiento del edema compresivo y el componente vasogénico que acompaña a la neovascularización o al aumento de la permeabilidad capilar. Además, elimina los capilares lesionados, reduciendo el aumento de sustancias potencialmente tóxicas tales como los radicales libres y las prostaglandinas, y mejorando la perfusión cerebral local al reducir el efecto masa.

## **5.3 Drenaje de LCR**

El drenaje del LCR es una maniobra efectiva para disminuir la PIC, especialmente cuando los ventrículos no están comprimidos. Sin embargo, cuando el edema cerebral es importante, a menudo el sistema ventricular está comprimido, por lo que el drenaje de LCR se halla dificultado.

La evacuación de LCR es efectiva en la resolución del edema periventricular asociado a hidrocefalia siendo algunas veces utilizado en el tratamiento de los pacientes con pseudotumor cerebri refractario.

## **5.4 Osmoterapia**

Las soluciones hipertónicas son utilizadas con el propósito de disminuir el edema cerebral, ya que al crear un gradiente osmótico a través de la BHE disminuyen el contenido de agua en las áreas cerebrales donde la BHE está intacta, no así en las zonas en las que la BHE está alterada. Aunque la hipótesis clásica ha intentado explicar el mecanismo de acción de las soluciones hipertónicas, como por ejemplo el manitol, por su efecto osmótico, muchos autores creen que su eficacia en el tratamiento de la HIC es debida fundamentalmente a sus efectos vasculares. Cuando la autorregulación está intacta, secundariamente a sus efectos hemodinámicos (disminución de la viscosidad sanguínea y aumento de la presión arterial), se produce una vasoconstricción refleja de los vasos cerebrales con el consiguiente descenso del VSC y, por lo tanto de la PIC (265,346).

Al ser la solución salina hipertónica objeto de estudio en esta tesis, la osmoterapia será revisada independientemente, de forma exhaustiva, en el siguiente apartado.

## **5.5 Hiperventilación**

Debido a que los vasos cerebrales son muy sensibles a los cambios de  $p\text{CO}_2$ , la hiperventilación es un potente método para reducir la PIC. Esta vasoconstricción de las arterias y arteriolas cerebrales produce consecuentemente una reducción del VSC y del FSC. Este efecto persiste hasta que el pH del LCR vuelve a estar en un rango próximo al normal. La hiperventilación empírica puede por sí misma provocar o agravar lesiones isquémicas existentes, por lo tanto, se recomienda que se aplique bajo monitorización del FSC.

## **5.6 Corticoides**

En 1961 Galicich introdujo la dexametasona en el tratamiento del edema asociado a los tumores cerebrales (113). Los resultados de este estudio fueron tan espectaculares que el uso de la dexametasona se extendió rápidamente al tratamiento de un gran número de procesos cerebrales (192). Los corticoides se empezaron a utilizar en el tratamiento del TCE grave de forma empírica, siendo la dexametasona y la metilprednisolona los compuestos utilizados de forma casi exclusiva.

Hasta el momento, el beneficio más claramente demostrado de los glucocorticoides hace referencia a su habilidad para influir en el edema perifocal alrededor de lesiones masa. Una excelente respuesta a los corticoides es vista en pacientes con causas inducidas vasogénicamente tales como la enfermedad de Addison, intoxicaciones y reacciones alérgicas. Los corticoides son raramente beneficiosos en el tratamiento de las hemorragias agudas (por ejemplo un hematoma intracerebral). No existe ninguna evidencia de que los corticoides convencionales sean efectivos en el control de la hipertensión intracraneal o en reducir la mortalidad, cuando se administran a pacientes con un TCE grave. En un estudio, el subgrupo de pacientes que presentaban un TCE grave asociado a una lesión focal se benefició de la administración de corticoides, sin embargo, estos datos no proporcionan la suficiente evidencia científica para que sean administrados clínicamente en este tipo de enfermos (132). Esto sugiere que en pacientes con lesiones predominantemente focales y fundamentalmente en las contusiones cerebrales, los corticoides podrían tener un papel importante en el tratamiento. Como se ha dicho anteriormente, las contusiones cerebrales, suelen llevar asociado un componente más o menos importante de atrición tisular y de edema vasogénico que es la causa, en muchos casos, del deterioro neurológico.

Los mecanismos por los cuales los corticoides influyen en el edema vasogénico son los siguientes:

- Estabilización del endotelio cerebral lo que conduce a un descenso de la filtración de plasma.
- Aumento de la actividad lisosomal de los capilares cerebrales.
- Inhibición de la liberación de sustancias potencialmente tóxicas tales como radicales libres, ácidos grasos, y prostaglandinas.
- El desplazamiento electrolítico favorece la salida de fluido transcapilar.
- El aumento de la utilización cerebral global y regional de glucosa conduce a mejorar la función neuronal.

## **5.7 Antiinflamatorios**

Las múltiples complicaciones asociadas al tratamiento con corticoides ha aumentado el interés del posible uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo: la indometacina, probenecid, ibuprofeno) en el tratamiento del edema vasogénico. El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos no es del todo conocido pero parece estar relacionado a una inhibición directa de la cascada ácido araquidónico-prostaglandinas.

## **5.8 Coma barbitúrico**

Los efectos beneficiosos del coma barbitúrico son difíciles de saber debido a que es un tratamiento a menudo utilizado como último recurso y es utilizado junto con otros muchos tratamientos. Sin embargo, los barbitúricos han mostrado reducir las necesidades metabólicas del cerebro, y su aparente utilidad en el tratamiento del edema vasogénico puede estar relacionado con la habilidad de controlar la presión arterial sistémica y con ello reducir la filtración de fluido a través de los capilares lesionados. Las objeciones para utilizar el coma barbitúrico incluyen:

- Disminución o eliminación de la respuesta neurológica, importante en la exploración neurológica del paciente.
- El procedimiento requiere la monitorización fisiológica continua (entre otras de la presión intracraneal, gases sanguíneos, presión venosa central y presión arterial directa) y la ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos.

## **5.9 Craniectomía descompresiva**

La creación de una abertura craneal (descompresión externa) con o sin la resección de tejido cerebral (descompresión interna) es una manera agresiva de combatir un edema cerebral masivo. Es preferible realizar una descompresión subtemporal amplia y abrir la duramadre. Si el cerebro está desvitalizado, se debe resecar el tejido necrótico. La resección de la punta del lóbulo temporal puede disminuir la compresión del tronco cerebral.

## **Osmoterapia**

La osmoterapia puede ser definida, en términos generales, como el uso de soluciones osmóticamente activas para reducir el volumen del contenido intracraneal. La administración de agentes osmóticos ocupa un lugar central en el tratamiento de la HIC, habiendo demostrado reducir de forma efectiva la PIC (32,111,265). En los últimos 25 años, el manitol ha reemplazado a otros agentes osmóticos, convirtiéndose en el fármaco de elección para el tratamiento de la HIC (52). Recientemente, ha despertado un gran interés el uso de las soluciones salinas hipertónicas en el tratamiento de la HIC ya que éstas se han mostrado efectivas incluso en casos de HIC refractaria al tratamiento convencional (418,464). Todavía, hoy en día, sigue siendo motivo de controversia el mecanismo o mecanismos de acción por los cuales los agentes osmóticos ejercen su acción, así como su correcta aplicación clínica. Todo ello debido, en gran parte, a que los efectos de los agentes osmóticos son complejos y no selectivos. Por una parte, pueden alterar el volumen del parénquima cerebral, lesionado o normal, y por otra parte actuar sobre la circulación sistémica y la dinámica del LCR. Además, la deshidratación osmótica que producen puede interferir de forma desfavorable en cuanto a los efectos hemodinámicos y reológicos deseables. Por lo tanto, el correcto uso de la osmoterapia implica no sólo un conocimiento exhaustivo de los agentes osmóticos sino también de la fluidoterapia en general.

### **1. Historia**

La primera descripción de los principios de osmoterapia aplicada al sistema nervioso central es atribuida a Weed y Mckibben en 1919 (452), aunque su descubrimiento fue probablemente accidental. Intentaron medir el transporte de sodio de la sangre al LCR, aunque no pudieron completar sus determinaciones al no poder extraer LCR de la cisterna lumbar tras la administración intravenosa de soluciones de cloruro sódico a altas concentraciones debido a que el espacio

circunscrito por el saco tecal estaba colapsado. Sin embargo, tras administrar agua destilada observaron el efecto opuesto, edema y herniación cerebral a través de las trefinas abiertas (452), por lo que interpretaron que dichas observaciones reflejaban los efectos directos del plasma osmóticamente alterado sobre el parénquima del SNC. Esta interpretación constituye la base del concepto de “osmoterapia” aplicado al tratamiento de la patología intracraneal ocupante de espacio. Los inicios de la osmoterapia en enfermedades del SNC fueron incómodos y relativamente inefectivos, se recurrió a la administración oral o rectal de grandes volúmenes de catárticos osmóticamente activos. En 1927, Fremont-Smith y Forbes (110) formalizaron la administración intravenosa de agentes osmóticos para la práctica clínica, haciendo uso de soluciones de urea concentrada. Una década más tarde, Hughes y col. (159) fueron los primeros en demostrar que las soluciones concentradas de proteínas de plasma humano podían reducir de forma efectiva la PIC aumentada. Sin embargo, las posibles reacciones alérgicas y el alto coste de la preparación del plasma humano concentrado limitaron el interés en la “terapia oncótica”. A finales de 1950, Javid (162) presentó una importante serie clínica en la cual la administración de soluciones de urea redujeron de forma efectiva la PIC en diferentes patologías neuroquirúrgicas. Sin embargo, además de producir náuseas, vómitos, diarrea, hemoglobinuria y alteraciones de la coagulación (165,214,247,403), su administración frecuentemente desencadenó un aumento de la presión del LCR con valores superiores a los iniciales — el llamado efecto “rebote” (34,214). En 1962, se observó que la administración endovenosa de manitol era tan efectiva como la urea hipertónica en reducir la PIC teniendo menos efectos secundarios que ésta (392,460). Además, a diferencia de la urea, el manitol era más fácil de preparar, químicamente estable en solución, y no producía irritación venosa cuando era administrado. Un año antes, el glicerol oral y el sorbitol endovenoso habían sido introducidos en la práctica clínica para disminuir la PIC elevada (44,149). Mientras que en Estados Unidos el manitol es el más frecuentemente administrado, en Europa la preferencia por uno u otro depende del hospital.



En los años setenta, el trabajo de Little (220), Sundt (420) y Crowell (73) describieron los efectos reológicos potencialmente beneficiosos del manitol y otros agentes osmóticos para el tratamiento de la isquemia cerebral. Recientemente, muchos investigadores, entre los que destacan Rosner (346) y Muizelaar (268) han puesto en duda el que la osmotherapia esté basada en la acción osmótica directa y deshidratación del parénquima cerebral, y apuntan teorías alternativas que enfatizan los cambios dinámicos producidos en el VSC y en la circulación del LCR (424). En general, estas teorías reflejan diferentes puntos de vista del volumen dinámico del espacio intracraneal.

Recientes experiencias clínicas han observado que la importante diuresis osmótica desencadenada por el manitol puede dar lugar a hipovolemia, o agravar la ya existente, conduciendo a una pérdida de los potenciales efectos beneficiosos hemodinámicos y reológicos asociados a su administración (14,196,464). En los últimos años, se han publicado estudios clínicos con series pequeñas, en los que se observa que las SSH disminuyen la PIC y aumentan la PPC (107,145,367,398,453). Es más, las SSH han sido capaces de disminuir la PIC en pacientes con HIC refractaria al tratamiento convencional (drenaje de LCR, hiperventilación manitol y barbitúricos) (418,464). En estos momentos, las SSH todavía no forman parte del tratamiento estándar de la HIC debido a la falta de estudios clínicos que investiguen las implicaciones fisiológicas de las altas concentraciones séricas de sodio.

## **2. Criterios de la solución hipertónica “ideal”**

El agente osmótico “ideal” debe cumplir las siguientes propiedades químicas:

- La molécula se debe distribuir en el espacio intersticial de los tejidos no cerebrales y no debe atravesar la BHE.

- La molécula debería poseer un bajo peso molecular con el fin de que sus concentraciones intravasculares elevadas, requeridas para crear un gradiente osmótico, no aumentasen la viscosidad sanguínea.
- La sustancia tiene que ser biológicamente inerte.
- La sustancia no debe ser tóxica, eliminándose fácil y rápidamente a nivel renal.

### **3. Farmacocinética**

El manitol, el glicerol y el sorbitol son los tres agentes osmóticos más frecuentemente utilizados para disminuir la PIC. En ausencia de estudios randomizados que comparen los diferentes regímenes terapéuticos, la práctica clínica está guiada por la experiencia personal, y los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

La habilidad del manitol, el glicerol y el sobitol para disminuir la PIC elevada ha sido extensamente documentada. Sin embargo, se desconoce si la administración de los agentes osmóticos, sobre todo en dosis repetidas, mejoran el resultado. Por lo tanto, estos agentes solamente deben ser utilizados para disminuir una PIC elevada manifiesta, y no para prevenir el edema cerebral (274).

Además de la filtración renal, el sorbitol (con una vida media de aproximadamente 1 h) y el glicerol (vida media de 0,2 a 1 h) son metabolizados, principalmente a nivel hepático. El riesgo de la acumulación de estos compuestos en pacientes con insuficiencia renal es bajo. Sin embargo, ambos compuestos frecuentemente afectan el metabolismo de la glucosa, provocando un aumento de la glicemia. Sin embargo, el manitol es casi exclusivamente filtrado a nivel renal y tiene la eliminación del plasma más lenta (vida media de 2 a 4 horas). Por lo tanto en pacientes con insuficiencia renal su vida media está aumentada, aunque a diferencia del glicerol y del sorbitol no interfiere con el metabolismo de la glucosa. La penetración en el LCR es más alta con el glicerol, intermedia con el manitol y

más baja con el sorbitol. La eliminación de todos los agentes osmóticos del compartimento del LCR es sustancialmente más lenta que la del plasma. Durante la fase de eliminación, el gradiente osmótico entre el LCR y el plasma está temporalmente invertido. Esto es una de las causas del aumento paradójico de la PIC (PIC mayor que la previa al tratamiento) observado algunas veces tras la administración de agentes osmóticos.

La dosis diaria máxima para una sustancia osmóticamente eficaz es de 6 g/kg de peso corporal (31). El sobrepasar este límite puede dar lugar a una osmolaridad sérica mayor de 330-360 mOsm/l. La hiperosmolaridad mantenida en el tiempo puede dar lugar a importantes efectos secundarios, tales como, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica o al fenómeno de “rebote” sobre la PIC.

## **4. Mecanismos de acción de las soluciones hipertónicas**

Como ya se ha comentado anteriormente, hoy en día todavía se desconoce el mecanismo exacto por el cual las soluciones hipertónicas reducen la PIC. Su acción sobre el volumen cerebral y la PIC se ha intentado explicar, fundamentalmente, por efecto osmótico y efectos hemodinámicos.

### **4.1 Efecto osmótico**

Tradicionalmente se ha creído que la reducción de la PIC tras la administración de agentes osmóticos se debía a la deshidratación producida en el tejido cerebral por una fuerza osmótica. Las soluciones utilizadas en osmoterapia incluyen solutos simples de bajo peso molecular que son hiperosmolares respecto al plasma. Es decir, contienen un gran número de partículas osmóticamente activas por unidad de volumen de solución. Hoy en día, las sustancias utilizadas más frecuentemente en

osmoterapia son el manitol, el cloruro sódico y el glicerol, siendo menos frecuente el uso de soluciones de dextrosa, sorbitol, y sacarosa.

### **4.1.1 Tonicidad y coeficiente de reflexión osmótico**

La tonicidad es un concepto clave para conocer el impacto de las soluciones hiperosmolares en el SNC ya que marcan una importante diferencia entre las propiedades de los capilares periféricos y cerebrales. Mientras la osmolaridad está en función del número de partículas osmóticamente activas por unidad de volumen de la solución, la tonicidad se refiere a la efectividad de las fuerzas osmóticas ejercidas por la solución en los compartimentos colindantes. La tonicidad o efectividad osmótica depende tanto de las propiedades de la membrana que separa las diferentes soluciones como de su respectiva molalidad. En el caso de la BHE y de otros capilares sistémicos, la tonicidad puede ser expresada matemáticamente por el “coeficiente de reflexión osmótico” de un soluto dado, oscilando su valor de 1 para la partícula osmóticamente activa ideal a 0 para partículas completamente permeables que virtualmente no ejercen fuerza osmótica (101). Los iones de sodio y cloro tienen un coeficiente de reflexión osmótico relativamente alto a nivel de la BHE, siendo los principales determinantes de la osmolalidad plasmática en condiciones fisiológicas (aproximadamente un 95%). En determinadas patologías, donde exista una importante concentración de moléculas de glucosa, urea, u osmoles exógenos como el etanol puede verse afectada de forma importante la medición de la osmolalidad plasmática. Sin embargo, la BHE es relativamente permeable a estas sustancias. Por lo tanto, mientras la hiperglucemia o la elevación de la urea en sangre pueden producir estados de hiperosmolalidad, la tonicidad efectiva de estos compuestos a nivel del SNC es muy baja, por lo que crean gradientes osmóticos sangre-cerebro menores y menos sostenidos que idénticas elevaciones en las concentraciones de iones sodio, cloro, manitol o otras sustancias impermeables (18). El coeficiente de reflexión osmótico del manitol es parecido al del cloro.

#### **4.1.2 Baja conductividad hidráulica de la BHE**

Aunque la BHE es relativamente impermeable a las moléculas pequeñas de soluto, también lo es a las moléculas de agua (324). En efecto, ha sido establecido que el agua marcada radiactivamente no se comporta como un trazador que difunda libremente a través de los capilares cerebrales, como lo hace en la mayoría de los vasos extracerebrales (94). Esta característica de la microcirculación cerebral se debe a su baja conductividad hidráulica, un importante factor limitante al flujo de agua. Entre los límites normalmente respetados con la osmoterapia convencional, la baja conductividad hidráulica es operativa sin tener en cuenta la magnitud de las fuerzas hidrostáticas u osmóticas que favorecen el movimiento de agua. La baja conductividad hidráulica muy probablemente refleja el pequeño tamaño del poro del capilar cerebral, lo cual en parte refleja el número reducido de hendiduras intercelulares disponibles para el transporte de agua (324). Debido a que la BHE es resistente al paso de agua, enormes fuerzas osmóticas son necesarias para un movimiento de volumen de fluido hacia o desde el cerebro.

#### **4.1.3 Acción osmótica**

Desde un punto de vista práctico, la osmolalidad del plasma, del líquido del tejido intersticial y del citosol, en condiciones normales, son iguales. Debido a que el agua fluye del compartimento de baja osmolalidad al de más alta osmolalidad, la administración endovenosa de soluciones hipertónicas provoca la extracción de agua a nivel tisular (incluyendo los glóbulos rojos) y la expansión plasmática. El grado de dilución aguda depende directamente de la intensidad y de la duración del gradiente osmótico establecido entre el plasma y el tejido (101). El incremento agudo de la osmolalidad plasmática producido por la administración endovenosa de un agente osmótico da lugar a un descenso del hematocrito, de la concentración de sodio y pH plasmáticos, del volumen corpuscular medio y del volumen sólido de los tejidos (450). Los efectos tardíos pueden ser más sutiles. No obstante, técnicas muy sensibles como por ejemplo la espectrofotometría de rayos infrarrojos pueden

detectar mínimos cambios en el volumen tisular en respuesta a la perfusión de soluciones con concentraciones ligeramente mayores a la osmolalidad tisular normal (62). Se cree que el agua celular pasa directamente hacia el plasma en el caso de los hematies y hacia el intersticio en el caso de los órganos sólidos. Por lo tanto, la deshidratación parenquimatosa y la hemodilución aguda pueden ser vistas como los dos lados de una misma moneda.

Una diferencia en la osmolaridad de 1 mOsmol/kg entre dos compartimentos separados por una membrana semipermeable resulta en una presión de 2,59 kPa (19,4 mmHg). Basándose en observaciones clínicas con el glicerol, el manitol y el sorbitol se considera que para conseguir eficacia terapéutica es necesario que la osmolalidad sérica aumente de 5 a 10 mOsmol/kg (138). Puesto que la deshidratación del tejido cerebral persiste después de que la concentración sérica del agente osmótico haya disminuido por debajo del nivel considerado osmóticamente efectivo, el descenso de la PIC normalmente dura más que las concentraciones séricas efectivas (138). El mayor escepticismo de la teoría osmótica para la disminución de la PIC surge de la discrepancia entre la alta dosis de los agentes osmóticos necesaria para reducir el contenido de agua cerebral en animales (85) y las dosis menores suficientes para disminuir la PIC (291). Esta controversia puede haber surgido de las dificultades en medir los pequeños cambios en el contenido de agua del parénquima cerebral suficientes para disminuir una PIC elevada. Midiendo la gravedad específica del tejido, se observó una reducción del contenido de agua cerebral en pacientes que intraoperatoriamente habían recibido manitol a una dosis tan baja como 0,28 g/kg (273). En animales, los cambios producidos en el contenido de agua en el cerebro edematoso tras la administración de glicerol, detectados por Resonancia Magnética, pudieron medirse 30 minutos después de la administración y por lo menos dos horas después (465). Por esta razón, es todavía razonable asumir que los efectos sobre la reducción de la PIC de los agentes osmóticos son fundamentalmente debidos al gradiente osmótico sangre – cerebro y al movimiento de agua desde el parénquima cerebral.

#### **4.1.4 Osmoterapia y patología cerebral**

Frecuentemente se dice que la osmoterapia sólo actúa en zonas cerebrales sanas ya que requiere un gradiente osmótico intacto. Sin embargo, estas generalizaciones sobre los efectos de los agentes osmóticos en las regiones cerebrales lesionadas y sanas probablemente no están justificadas. Cuando la BHE está intacta, el flujo de agua del tejido cerebral atraído por una carga osmótica (el volumen real de agua desplazado por unidad de tiempo) refleja el índice de potencia del agente osmótico, y de ahí la potencial magnitud del gradiente osmótico sangre – cerebro, la alta eficacia osmótica de las moléculas de bajo peso impermeables y la baja conductividad hidráulica de la BHE (101). Cuando el proceso patológico modifica el paso del soluto exógeno al lado de una lesión o a la misma lesión afecta a la estructura o función de la BHE, la eficacia de la osmoterapia está probablemente alterada. La reducción de la tonicidad efectiva de cualquier solución hiperosmolar debido a un aumento en la permeabilidad de la BHE tiende a reducir el movimiento de agua en el lugar de la lesión.

En cambio, la elevación de la conductividad hidráulica asociada a una BHE lesionada tiende a aumentar la eliminación de agua del tejido lesionado para una fuerza osmótica transmural dada. Los agentes osmóticos circulan sistémicamente y están disponibles para influir tanto en el tejido sano como en el lesionado. Aunque a menudo se asume implícitamente que las propiedades de reflexión osmótica y la conductividad hidráulica se alteran igualmente en las patologías que afectan a la microcirculación cerebral, éstas son características distintas de la BHE, y es posible que se modifiquen de forma diferente según las condiciones patológicas (248). Los efectos reales de estos factores múltiples son extremadamente difíciles de predecir a priori y, cuando sea posible, debería ser medido directamente (248). Desafortunadamente, las medidas directas de las variables físicas necesarias raramente son posibles en la práctica clínica.

## **4.2 Mecanismos de acción no osmóticos**

Además de la acción osmótica, los agentes osmóticos poseen otros mecanismos de acción que pueden contribuir a disminuir la PIC o a aumentar la PPC aumentando la presión arterial.

La administración de una dosis única de manitol inicialmente produce hemodilución (disminuye el hematocrito, el sodio plasmático y el volumen de los órganos sólidos, y aumenta el volumen sanguíneo circulante) (147,346). A través de la hemodilución, y posiblemente por la disminución del volumen, rigidez y menor cohesión de los hematíes (346), el manitol produce cambios en la reología sanguínea y aumenta el gasto cardíaco en pacientes sin insuficiencia cardíaca (12). Estos mecanismos pueden conducir a un aumento del oxígeno ofertado al cerebro y, a través del movimiento de fluido del compartimento periférico al central, a un aumento de la presión arterial y de la PPC.

Todos los agentes osmóticos actúan como diuréticos. Esto al final puede resultar en una reducción del volumen sanguíneo circulante y de la presión venosa central. Puesto que una presión venosa central alta puede inhibir el flujo sanguíneo desde los senos venosos intracraneales a las venas yugulares internas y a la vena cava superior en posición supina, un descenso de la presión venosa central puede causar una reducción de la PIC. Aunque el aumento de la diuresis puede contribuir, en parte, a disminuir la PIC. El descenso de la PIC normalmente precede a la fase diurética, y en animales nefrectomizados y en pacientes con insuficiencia renal los osmodiuréticos producen un descenso agudo de la PIC (163,195). Por otra parte, una reducción excesiva del volumen sanguíneo circulante puede causar un descenso de la PAM e hiperviscosidad, y de este modo comprometer el efecto beneficioso de la osmoterapia.

Se ha sugerido que la reducción del volumen del LCR después de administrar soluciones hipertónicas puede jugar un importante papel en la reducción de la PIC. En conejos, además de la reducción del contenido de agua cerebral, el manitol a



bolus de 2 g/kg seguido de la perfusión de 0,009 g/kg/min disminuyó en un 50% la producción de LCR, lo que sugiere que el descenso en la formación de LCR producida por el manitol contribuye también a disminuir la PIC (88).

Tras un bolus de manitol en la superficie del cerebro existe una rápida reducción del diámetro de las arteriolas y vénulas (268). Esto ha dado lugar a la hipótesis de que el manitol al aumentar el oxígeno ofertado al cerebro, a través de una mejoría de la reología sanguínea, produce una vasoconstricción compensatoria y una reducción del VSC. Sin embargo, esta vasoconstricción de los vasos cerebrales tras un bolus de manitol no ha sido confirmada por otros autores. Por el contrario, tras una dosis clínicamente importante de manitol, sorbitol y glicerol, el FSC puede estar aumentado en vez de disminuido (147,328).

In vitro, el manitol y el glicerol poseen la habilidad de captar radicales libres (366). De momento, se desconoce si esta característica de los agentes osmóticos tiene alguna relevancia clínica. El glicerol y el sorbitol pueden ser metabolizados por el tejido cerebral (282,399). Ha sido sugerido que el glicerol mejora la fosforilación oxidativa en la isquemia cerebral (257). De nuevo, esta observación no ha sido confirmada por otros autores y se desconoce su relevancia clínica. Sin embargo, la habilidad del cerebro para metabolizar el glicerol y el sorbitol puede contrarrestar su acumulación tras la administración repetida pudiendo de este modo disminuir el riesgo de un aumento de la PIC por encima de los valores previos al tratamiento (fenómeno “rebote”).

## **5. Limitaciones de la osmoterapia**

A continuación se exponen las limitaciones de la osmoterapia tras describir las acciones fisiológicas básicas de estos agentes.

## **5.1 Efectos hemodinámicos agudos secundarios**

El efecto de un bolus de una solución hipertónica sobre la presión arterial sistémica es variable. Normalmente se produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, pero no es infrecuente una hipotensión transitoria secundaria al descenso de las resistencias vasculares sistémicas (6,331,371,411). La vasodilatación producida por las soluciones hipertónicas ha sido atribuida a mecanismos tan diferentes como un descenso del pH plasmático, un aumento del factor natriurético, un aumento de la histamina de los basófilos y una alteración directa de las propiedades contráctiles del músculo liso vascular (37,331).

La hipotensión aguda producida tras la administración de las soluciones hipertónicas no es frecuente que suponga un grave problema clínico ya que normalmente es transitoria, se observa sobre todo cuando éstas se infunden rápidamente (331). Sin embargo, si el objetivo de la osmoterapia es reducir la PIC, es obvio que una disminución de la presión arterial que afecte a la perfusión cerebral puede comprometer cualquier beneficio potencial. El deseo de controlar rápidamente una PIC elevada debe, por lo tanto, ser valorada ante la posibilidad de inducir una hipotensión aguda y comprometer con ello la PPC. La hipotensión aguda es más frecuente en pacientes relativamente hipovolémicos. Esto es importante tenerlo en cuenta en los pacientes politraumáticos con un TCE en quienes breves periodos de hipotensión se han correlacionado con malos resultados (151).

A menudo se ha señalado que los agentes osmóticos pueden precipitar un fallo cardíaco congestivo debido a la rápida expansión del volumen plasmático que producen. Aunque es una complicación importante, ésta se produce raramente en pacientes con adecuada función renal. En cambio, ha sido observada en pacientes con una función ventricular reducida (24). Si los agentes osmóticos son administrados a pacientes con una función renal comprometida, la dosis debe ser disminuida y el intervalo de administración aumentado, además de monitorizar la hemodinámica de forma adecuada.

## **5.2 Hiperemia cerebral**

En contra de la observación de que las infusiones rápidas de manitol pueden reducir el calibre de los vasos piales (268), algunos datos experimentales y considerables anécdotas clínicas sugieren que la administración de bolus de agentes osmóticos a menudo producen un aumento del VSC. Este aumento puede ser importante, aproximadamente del 150% al 200% respecto al valor basal del VSC tras una dosis de 1 a 2 g/kg de peso de manitol (328). Sin embargo, debido a que el VSC solamente contribuye en un pequeño porcentaje al espacio intracraneal total, el incremento absoluto del VSC debido a estos cambios es bastante pequeño. Los mecanismos fundamentales por los que se produce este aumento del VSC no son del todo conocidos. Ha sido sugerido que es debido a un efecto vasodilatador directo (102), a un aumento de la presión de perfusión, a una acidemia secundaria al movimiento de bicarbonato de los hematíes hacia la circulación (459), y al ensanchamiento del espacio perivascular secundario al encogimiento del parénquima (154).

Un transitorio y normalmente pequeño aumento de la PIC puede acompañar al aumento del VSC, raramente se produce un aumento mantenido o importante de la PIC, probablemente debido a la subyacente reducción del parénquima y del volumen del LCR (5). Por lo tanto, en los pacientes con una compliance cerebral disminuida puede producirse un importante aumento de la PIC, aunque la hiperemia importante es excepcional. Otro potencial efecto adverso de la hiperemia inducida por estos agentes es el sangrado por ruptura de una vena, arteria, o aneurisma cerebral, aunque estas complicaciones son excepcionales en la clínica.

## **5.3 Deshidratación y alteraciones electrolíticas**

El manitol ocasiona una diuresis osmótica importante durante las dos primeras horas tras su administración. La relación del volumen de diuresis por volumen de

manitol administrado es de aproximadamente 5/1 para una solución de manitol al 25%. Este hecho explica la importante deshidratación que pueden ocasionar los diuréticos osmóticos. La deshidratación hiperosmolar puede ser insidiosa. A diferencia de la hemorragia o las pérdidas de volumen relativamente isotónicas que ponen en marcha mecanismos de autoregulación para impedir la inestabilidad hemodinámica, la deshidratación hipertónica gradual tiene lugar en presencia de gradientes oncóticos y osmóticos que favorecen el movimiento de líquido desde los tejidos hacia el espacio vascular. Estas fuerzas tienden a preservar el volumen circulante. Los signos clínicos de compromiso hemodinámico por lo tanto pueden aparecer tarde, cuando la deshidratación extravascular es importante. Aunque las elevaciones agudas de la osmolalidad plasmática dan lugar a importantes fuerzas osmóticas que favorecen la salida de agua del encéfalo, la deshidratación selectiva del SNC, evidentemente, no es posible.

Debido a que el manitol al igual que otros diuréticos osmóticos obligan a que el agua pase a través del sistema tubular renal, esto da lugar a una eliminación de “agua libre” (450). Los electrolitos también son eliminados del plasma, pero la proporción de agua perdida es tal que la concentración de sodio en la sangre frecuentemente da lugar a una hipernatremia. Esta hipernatremia subaguda debe ser diferenciada de la hiponatremia aguda producida por la dilución plasmática tras un bolus de manitol o por la toxicidad aguda del manitol. Aunque la hipernatremia frecuentemente acompaña a la deshidratación producida por la osmoterapia, no es un signo fiable de deshidratación ya que la estimulación de la producción de hormona antidiurética por múltiples estímulos fisiológicos frecuentemente operativos en pacientes críticos puede aumentar la retención de agua, lo que resulta en una pérdida más balanceada de agua y sal. Los niveles de hipernatremia de alrededor de 155 mEq/l normalmente son bien toleradas en pacientes adultos. Sin embargo, la hipernatremia es probablemente un potente estímulo para la compensación osmoreguladora del SNC (309), y una hipernatremia extrema casi siempre indica una función renal comprometida secundaria a la deplección de volumen o una entrada de sodio que excede la capacidad de eliminación renal (por ejemplo, la administración de bicarbonato sódico en una parada cardiorespiratoria).

De nuevo, la clave está en anticiparse al problema y tomar medidas para compensar gradualmente la tendencia hacia una hipernatremia importante.

Además de agua y cloruro sódico, los pacientes que han recibido osmoterapia pierden por orina mucho potasio, fósforo y magnesio. Arritmias cardíacas y complicaciones neuromusculares pueden producirse secundarias a la deplección de estos constituyentes plasmáticos. Estas son probablemente las complicaciones potencialmente graves más frecuentes de la osmoterapia, aunque normalmente pueden ser evitadas con la monitorización adecuada de la bioquímica plasmática y el consiguiente reemplazamiento.

#### **5.4 Hiperosmolalidad y compensación osmótica**

El organismo dispone de mecanismos que responden rápidamente ante alteraciones de la osmolalidad del medio. Los mecanismos de compensación osmótica son complejos y no conocidos del todo. La compensación supone el aumento intracelular de electrolitos, aminoácidos, y de los llamados osmoles idiogénicos. Los osmoles idiogénicos representan a una generación de partículas osmóticamente activas de química desconocida o cambios dinámicos en la actividad osmótica de macromoléculas intracelulares (61). Es importante darse cuenta de que esta compensación no es meramente un movimiento pasivo de concentraciones elevadas de osmoles plasmáticos exógenos para equilibrar el agua celular; la osmoregulación es un proceso activo por el que el contenido celular absoluto de partículas osmóticamente activas o zonas está aumentado. La actividad osmótica elevada de dentro de las células sirve para contrarrestar la influencia deshidratadora del plasma hiperosmolar. La osmoregulación del SNC es un ejemplo interesante del sacrificio constante del medio interno de las células, evidentemente con el propósito de proteger las relaciones de volumen entre las neuronas y la glia.

A continuación se describe el significado clínico principal de la compensación osmótica. Primero, coloca un límite en la reducción del volumen cerebral cuando la osmoterapia expone al encéfalo a un estado hiperosmolar mantenido. El umbral para la compensación osmótica no se conoce pero se ha sugerido que ocurre rápidamente cuando el plasma tiene una osmolalidad 25 mOsm/kg por encima de lo normal (309). En segundo lugar, la compensación osmótica crea las condiciones por las cuales el edema cerebral iatrogénico puede ocurrir si un estado hiperosmolar es invertido demasiado rápido. Por lo tanto, como se ha dicho en el apartado de las implicaciones terapéuticas en el edema cerebral, el reemplazamiento hídrico debe realizarse con solución salina isotónica. Lo mejor es volver gradualmente a una osmolalidad plasmática normal, manteniendo una estabilidad hemodinámica y una función renal normal. Como norma general, el tiempo necesario para volver a la osmolalidad normal debe aproximarse a la duración del estado hiperosmolar. La reversión rápida de la hiperosmolalidad da lugar a un empeoramiento del edema cerebral, aumento de la PIC, administración de dosis más altas de agentes osmóticos, y potencialmente conduce a un círculo vicioso que desemboca en un mal resultado neurológico del paciente.

### **5.5 Aspectos clínicos de la disminuida eficacia tras la administración repetida y fenómeno “rebote”**

Los mecanismos por los cuales la osmoterapia reduce la PIC probablemente son también los probables mecanismos de la hipertensión intracraneal de “rebote” o paradójica. Una definición superficial del fenómeno de “rebote” sería cualquier aumento inesperado de la PIC tras la administración de un agente osmótico. Javid y col. sugirieron una definición más rigurosa: “un aumento significativo en la tensión del LCR tras el periodo de máxima reducción de la presión del LCR causado por mecanismos directamente relacionados con el uso de soluciones hipertónicas” (38). Esta definición intenta excluir transitorios o aumentos triviales de la PIC,

desaparición de los efectos de los agentes osmóticos tras un intervalo inesperado, y empeoramiento de la patología intracraneal a pesar de la intervención.

Quizás la causa del fenómeno de “rebote” más ampliamente aceptada es la penetración en el tejido cerebral de partículas osmóticamente activas, su acumulación, la creación de un gradiente osmótico que favorezca el movimiento de agua hacia el tejido, y la formación de edema (108). Antes de introducir el manitol en la práctica clínica, se utilizaron soluciones hiperosmolares de urea. Con estas soluciones no era infrecuente observar elevaciones de la PIC de “rebote” en pacientes con tumores cerebrales. La causa de estas elevaciones de la PIC es incierta, pero se ha observado que la urea penetra en el tejido cerebral mucho más fácilmente que el manitol (108).

Un grupo de investigadores centró su atención en la posibilidad de que un régimen de dosis múltiples, aunque produzca la penetración del manitol lentamente puede producir acumulación del mismo en el tejido cerebral lesionado y agravar el edema vasogénico experimental (175). En este estudio el fenómeno de “rebote” asociado al manitol ocurrió en el marco de un balance hídrico positivo. Claras descripciones de edema iatrogénico asociado con el manitol son notables excepciones al hallazgo más frecuentemente descrito de que los niveles de osmoles cerebrales no exceden los niveles plasmáticos (293). Series experimentales bien controladas examinando el impacto de varios agentes osmóticos, tales como el glicerol y el manitol, sobre la PIC en perros anestesiados no encontraron ninguna evidencia del fenómeno de “rebote” (38). Otros mecanismos que pueden explicar el aumento de la PIC durante la osmoterapia incluyen la rápida deplección de volumen derivada de la administración de diuréticos osmóticos sin realizar el adecuado reemplazamiento hídrico o, por el contrario, la administración rápida de soluciones hipotónicas tras un periodo de deshidratación hiperosmolar. En el caso anterior, la deplección de volumen desemboca en hiperviscosidad y compromiso hemodinámico conduciendo a una hiperemia cerebral reactiva. Un SNC adaptado al estado hiperosmolar está de repente expuesto a una osmolalidad plasmática disminuida.

## **6. Manitol**

Este agente osmótico, en los últimos años, se halla en revisión debido a los nuevos conocimientos que van apareciendo acerca de la fisiopatología de la lesión cerebral. Se ha visto que tras la administración de manitol la respuesta de la PIC no siempre es predecible, y que aunque la mayoría de las veces produce descenso de la misma, en otras ocasiones la aumenta ó simplemente no la varía.

En los últimos 25 años, el manitol ha reemplazado a otros agentes osmóticos, convirtiéndose en uno de los fármacos más útiles del arsenal terapéutico neuroquirúrgico. Aunque no existen estudios clínicos randomizados en pacientes con HIC que comparen la eficacia del manitol con un placebo, sus efectos fisiológicos y la experiencia clínica acumulada han hecho que continúe utilizándose. Únicamente un estudio randomizado realizado en Canadá compara el manitol y los barbitúricos en el tratamiento de la HIC tras un TCE (379). En este estudio el manitol fue superior a los barbitúricos, mejorando la PPC, la PIC, y el resultado neurológico. Por otra parte Smith y col. compararon la administración de un bolus de manitol siempre y cuando la PIC fuera mayor de 25 mmHg y la administración de un pequeño bolus de manitol administrado empíricamente cada 2 horas (401). Desgraciadamente, no se pudieron sacar conclusiones respecto a la eficacia del manitol ya que éste fue administrado en ambos grupos y el número de pacientes fue insuficiente (n=80).

En un tratado sobre neurocirugía, Jennett hizo referencia al uso de los agentes osmóticos para la “descompresión química” (166). En este contexto, hizo referencia no sólo al manejo peroperatorio de la PIC sino también a la reducción del volumen cerebral que puede facilitar la exposición quirúrgica tras la apertura del cráneo. Esta revisión hizo hincapié en como la compliance intracraneal, influida por las propiedades de la bóveda craneal, determina la magnitud de la respuesta de la PIC tras provocar un aumento en el volumen intracraneal. Sin embargo, la observación clínica y la evidencia experimental apoyan la conclusión de que la reducción en el



volumen del SNC provocado por la osmoterapia ocurre independientemente de que la bóveda craneal esté o no intacta y de la integridad de la duramadre. Este punto ha sido motivo de controversia durante años, algunos investigadores insinúan que un “sello” entre los compartimentos intracraneales y las membranas envolventes influye en la reducción de volumen causado por las fuerzas osmóticas (291). La reducción del volumen del SNC parece reflejar la acción de un “osmometer interno” en vez de las propiedades hidráulico-mecánicas de la bóveda. El papel del cráneo y de la duramadre en la reducción del volumen intracraneal ha sido estudiado por Kuncz y col. (209), éstos demostraron que reducciones comparables en el volumen cerebral provocado por condiciones hiperosmolares se producen independientemente de los cambios en la integridad del contenido craneal. La osmoterapia retrae el tejido cerebral independientemente de las propiedades de la duramadre, nervios craneales, y de los grandes vasos situados a lo largo de la base o de la tabla del cráneo tras abrirlo. Esta retracción osmótica no solamente mejora la exposición quirúrgica sino que también, teóricamente, reduce la probabilidad de producir lesiones mecánicas (291).

Dada la expansión plasmática inicial que produce, algunos autores han recomendado su utilización asociado a coloides en la reanimación inicial de pacientes con lesión cerebral y shock hipovolémico (111,386).

La osmoterapia también ha sido utilizada para aumentar la perfusión del tejido cerebral. A nivel experimental se ha observado que el manitol aumenta el flujo sanguíneo en las zonas cerebrales marginalmente perfundidas, como es en la periferia del territorio de un vaso ocluido de forma aguda (73,220,420). Hay diferentes opiniones acerca de si el aumento del flujo sanguíneo en las regiones cerebrales lesionadas observado con el manitol, refleja primariamente el aumento del gasto cardíaco, la disminución de la viscosidad sanguínea, o el ensanchamiento del calibre de los vasos secundario al encogimiento del tejido perivascular. En ningún caso, los agentes osmóticos han mostrado mejorar el flujo sanguíneo o suministrar fosfatos de alta energía tras la isquemia severa en modelos animales con lesión cerebral (291). Probablemente, las acciones del manitol son más

relevantes en las regiones marginalmente perfundidas con metabolismo metastable.

La reducción de la viscosidad sanguínea producida por el manitol refleja hemodilución, lo cual es en parte debido al gradiente osmótico establecido entre el plasma y los hematíes y los órganos sólidos. Sin embargo, la reducción en la adhesividad y la rigidez de los hematíes contribuye a disminuir la viscosidad sanguínea independientemente de la disminución del hematocrito (291). Por lo tanto, el manitol ha sido administrado en perfusión continua en situaciones en las que preocupa el éstasis microcirculatorio. La infusión lenta de manitol puede mejorar la reología sanguínea sin producir un gradiente osmótico transendotelial importante y sin dar lugar al efecto hemodinámico ocasionado por un bolus intravenoso. Además el efecto limpiador de radicales libres del manitol lo hace particularmente atractivo en este contexto (366).

Recientemente, se ha utilizado la administración de 250 a 300 ml de manitol al 25% en la arteria carótida o vertebral para abrir la BHE y permitir así una mejor penetración intracerebral de los agentes antimitóticos (134).

En conclusión, además de su efecto terapéutico sobre la HIC, se puede considerar al manitol como un agente protector cerebral gracias a sus propiedades de captador de radicales libres y a sus efectos sobre el débito sanguíneo cerebral, pudiendo así prevenir o atenuar las lesiones secundarias en la isquemia cerebral. Por otra parte, se puede utilizar para abrir la BHE con el fin de mejorar la penetración de los agentes antimitóticos en el cerebro.

### **6.1 Farmacocinética**

El manitol es un compuesto de 6 carbonos simples ( $C_6H_{14}O_6$ ) con un peso molecular de 182. Se trata de un azúcar inerte extremadamente soluble en agua e insoluble en lípidos. Para administración endovenosa, se halla disponible en

solución al 15% ó al 20%. La osmolalidad de la preparación al 20% es de 1.319 mOsm/kg. Tras la administración oral, solamente se absorbe una cantidad insignificante. La distribución y la eliminación del manitol en el compartimento central pueden ser descritas en un modelo bicompartimental (10). Aproximadamente a las 4-6 horas de la administración de 37,5 g durante 15 minutos o de 0,5 a 1 g/kg de peso durante 15-30 minutos la concentración sérica fue de 5 mmol/l (concentración considerada generalmente efectiva para la osmoterapia) (10). El manitol no atraviesa la BHE normal permaneciendo en el lecho vascular cerebral. El máximo efecto hiperosmótico lo produce aproximadamente a los 36 minutos de su administración (305). El equilibrio de la concentración de manitol entre el plasma y el fluido extracelular es más rápido cuando el manitol es administrado a gran concentración. Por lo tanto, no sólo la dosis de manitol sino también la velocidad de administración es factor determinante para disminuir la PIC aumentada.

El manitol no es metabolizado por el organismo y es casi únicamente excretado a nivel renal. Su eliminación es independiente de la concentración administrada. Debido a que es eliminado sin metabolizar, posee el aclaramiento sérico más lento y la eliminación sérica media más rápida de los tres agentes osmóticos más utilizados (aproximadamente de 2 a 4 horas en ausencia de enfermedad renal) (10,275). Su administración a altas dosis, en estados de hiperosmolaridad (>320 mOsm/kg), a pacientes que estén recibiendo fármacos nefrotóxicos, con enfermedad renal o sepsis puede desencadenar fracaso renal agudo (necrosis tubular aguda) (27,256). Incluso en el caso de una reducción moderada del índice de filtración glomerular, presente en ancianos, el manitol tiende a acumularse en el compartimento central (275). De los tres agentes osmóticos más utilizados, el manitol es el que tiene mayor acción diurética. Normalmente, con la diuresis inducida por el manitol se pierde más agua que sodio, lo que conduce a hipovolemia y a hipernatremia. La hipovolemia puede afectar a la PAM y contrarrestar el efecto beneficioso de la osmoterapia sobre la PPC. Debido a que el manitol aumenta la osmolalidad y la gravedad específica urinaria éstas no pueden ser utilizadas para el diagnóstico de diabetes insípida en pacientes que reciben

altas dosis de manitol. Sin embargo, el manitol no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, es decir no aumenta la glicemia.

## **6.2 Efectos sobre la hemodinámica sistémica y cerebral**

A nivel sistémico, el manitol produce una expansión del volumen sanguíneo circulante, aumenta la osmolalidad plasmática e induce una serie de cambios en las características reológicas sanguíneas (disminuye el hematocrito, aumenta la deformidad de los hematies...). El efecto beneficioso del manitol en la circulación se debe a su habilidad para aumentar el retorno venoso y la precarga, de este modo estabiliza la presión arterial y la perfusión tisular. Además, en estudios experimentales se ha observado que a nivel cardíaco posee un efecto inotrópico positivo directo (30). Por otra parte, al ser una solución hipertónica mejora la contractilidad miocárdica debido probablemente al aumento de la concentración de calcio intracelular en los miocitos expuestos a la hiperosmolaridad (30).

Los efectos del manitol sobre la PIC, PPC, FSC, metabolismo cerebral y sus efectos beneficiosos sobre el resultado neurológico a corto plazo son ampliamente aceptados a raíz de los múltiples estudios realizados en humanos y animales (256,268,273).

En general, el manitol reduce la PIC de forma rápida, normalmente a los pocos minutos de finalizar la infusión, aunque el efecto máximo puede no ser visto hasta los 20 ó 40 minutos o incluso más (244,307). El efecto del manitol sobre la PIC dependerá del tipo de lesión cerebral (255), de los valores de PIC y del estado de autorregulación cerebral (265). La física básica del espacio intracraneal dicta que el cambio absoluto en la PIC producido por cualquier cambio en el volumen intracraneal depende de la compliance del sistema en el momento que se produce el cambio (327). Por ejemplo, la extracción de 1 ml de líquido de un compartimento intracraneal con una compliance intracraneal alta puede producir un cambio insignificante en la PIC. En cambio, si la compliance está disminuida, la extracción

de este mismo mililitro puede reducir de forma importante la PIC. Dicho de otra manera, el mayor cambio absoluto de la PIC se espera en aquellos pacientes con una PIC basal más alta situados en la parte derecha de la curva presión-volumen intracraneal, lo que indica un agotamiento de la compliance intracraneal. Por otra parte, las diferentes patologías del SNC dan lugar a diferentes patrones de cambio en la dinámica del volumen y de la compliance intracraneal debido a los efectos diferentes de la patología sobre los distintos componentes del espacio intracraneal (parénquima, FSC y LCR) (232).

El mecanismo o mecanismos exactos por los cuales el manitol disminuye la PIC es, todavía hoy en día, motivo de controversia. Clásicamente se consideraba que el efecto básico del manitol a nivel cerebral era la deshidratación del tejido encefálico. No obstante, hoy sabemos que el intervalo de tiempo necesario para “deshidratar” el parénquima cerebral es superior al período en el que se produce la disminución de la PIC. A este respecto se ha sugerido que los efectos iniciales del manitol sobre la PIC derivan más de las propiedades vasculares del fármaco que de las osmóticas. De esta forma, secundariamente a sus efectos reológicos (disminución de la viscosidad sanguínea y aumento de la tensión arterial) que contribuyen a aumentar el FSC y el oxígeno cerebral ofertado (24,256,265,268,346), se produciría una vasoconstricción refleja de los vasos cerebrales con el consiguiente descenso del volumen sanguíneo cerebral y, por tanto, de la PIC (265,346). Los efectos reológicos probablemente explican porqué el manitol reduce la PIC en pocos minutos y porqué su efecto sobre la PIC es más marcado en pacientes con una PPC baja (< 70 mmHg) (265,346). El efecto osmótico aparece a los 15-30 minutos, cuando se han establecido los gradientes entre el plasma y las células (24). Su efecto persiste de 90 minutos a 6 o más horas dependiendo de las condiciones clínicas (27,244). Como mecanismo adicional, también se ha afirmado que el manitol reduce la producción de LCR (424), aumentando la compliance del sistema.

El manitol puede influir sobre el débito sanguíneo cerebral y el VSC tanto por sus efectos directos sobre el tono vascular, las resistencias y el volumen intravascular como por sus efectos indirectos sobre la compliance intracraneal. La administración

rápida de manitol produce un aumento dosis dependiente del VSC que, en un rango de 0 a 25 cmH<sub>2</sub>O, es independiente del valor de la PIC en el momento de la administración (327). Aunque la localización anatómica del aumento del VSC no está establecida, se ha observado que afecta principalmente a la microcirculación (sustancia gris) y en menor grado a los grandes senos venosos (328).

Se ha observado que, tanto a nivel experimental como clínico, el manitol aumenta el FSC (49,174,255,328). Medelow y col. observaron que el mayor incremento de la PPC y del FSC se produjo en los pacientes con una lesión difusa e HIC (255). Por otra parte, Muizelaar y col. observaron que tras la administración de manitol el FSC aumentó en los pacientes con una autorregulación cerebral alterada mientras que no cambió significativamente en aquellos que presentaban una autorregulación intacta (265). Según estos autores, estos hallazgos podrían explicarse por la falta o no de respuesta vasoconstrictora al aumento de oxígeno disponible secundaria al descenso de la viscosidad sanguínea (265).

### **6.3 Uso del manitol**

En el tratamiento de la HIC, el manitol es la medida terapéutica de elección en situaciones de flujo sanguíneo cerebral normal o reducido, habiéndose demostrado particularmente eficaz en pacientes con un PPC inferior a 70 mmHg (346). Por su acción “deshidratante”, el manitol también será el fármaco de elección en situaciones de edema cerebral osmótico (424). Previa monitorización de la PIC el manitol se administrará si existen signos de herniación transtentorial o deterioro neurológico progresivo no atribuible a patología sistémica (52). También es importante señalar que debido a las propiedades neuroprotectoras que se le atribuyen (captador de radicales libres, capaz de disminuir los cambios de permeabilidad de la BHE y por su efecto sobre el FSC), el manitol podría atenuar los efectos adversos de la isquemia cerebral (141).

A pesar de los numerosos estudios realizados, existen pocos con un alto grado de evidencia clínica de los que se puedan derivar unos protocolos definidos a cerca de su óptima utilización. Mientras que un simple bolus de manitol ha demostrado aumentar el FSC y reducir la PIC (49,255), estudios multicéntricos han demostrado que el uso rutinario de manitol no mejora el resultado en pacientes con un TCE (169). La utilización de manitol más de lo absolutamente necesario o la administración de forma fija según un programa predeterminado, puede llevar a requerir posteriormente dosis mayores para controlar la PIC. Es preferible que el manitol se administre en función de los valores de la PIC y no de acuerdo con una pauta establecida a partir de g/kg o g/h. Las dosis de manitol efectivas para el tratamiento de la HIC oscilan entre 0,25 y 1 g/kg de peso (52), aunque en la literatura clínica más antigua se describe la administración aparentemente segura de dosis más altas (244,460). Mientras que algunos autores preconizan utilizar las dosis necesarias para mantener la PIC por debajo de 25 mmHg (222), otros aconsejan utilizar la mínima dosis efectiva para evitar estados de hiperosmolalidad severa, permitiendo, en caso de que fuera necesario un tratamiento crónico, una administración más frecuente (244). En su efecto sobre la PIC, la velocidad de infusión juega un papel tan importante como la dosis administrada. A mayor velocidad de infusión, la disminución de la PIC es más importante aunque la duración del efecto es menor (244). Node y col. recomiendan que en situaciones poco urgentes o cuando se prevea un tratamiento prolongado el manitol se administre a dosis de 0,5 g/kg en 60 minutos, y en situaciones urgentes a 1 g/kg de forma más rápida (30 minutos) (280). La osmolalidad sérica debe ser monitorizada y mantenida por debajo de 320 mOsm/kg, y el sodio sérico debe ser mantenido en el rango normal.

Cuando la BHE está lesionada, el manitol y otras moléculas pequeñas pueden pasar del espacio intravascular al intersticial invirtiendo el gradiente osmótico (arrastrando agua al espacio intersticial con lo que aumentaría la PIC al aumentar el edema cerebral) (27,175,386). Este efecto se produce sobre todo cuando el manitol permanece en la circulación de forma prolongada como ocurre cuando es administrado en infusión continua (24,27,386). De aquí que se recomiende que la

administración del manitol se haga en bolus en vez de en infusión continua (52,256).

La asociación de manitol y de diuréticos tales como la furosemida en el tratamiento de la HIC es controvertida. Estudios clínicos y experimentales demuestran que cuando se utiliza la asociación de ambos fármacos, existe una prolongación del gradiente osmótico inducido por el manitol (307). La furosemida inhibiría la reabsorción de agua y electrolitos a nivel de la porción ascendente del asa de Henle, retrasando el restablecimiento del gradiente osmótico normal a través de la BHE (379). Por otra parte, otros autores no han encontrado evidencias de que la asociación de manitol y furosemida sea más eficaz en la disminución de la PIC que la administración individual de manitol (401). Debido a que la administración conjunta de ambos fármacos produce mayores alteraciones hemodinámicas y electrolíticas, la asociación debe evitarse en general y, de forma especial, en pacientes con deplección volémica o deshidratación. Esta asociación debería reservarse para aquellos pacientes en los que la expansión volémica producida por el manitol pudiera resultar perjudicial (cardiopatías, insuficiencia renal, etc) (50).

Tras la administración de manitol, debe reponerse la diuresis para evitar la deshidratación y la hemoconcentración (52), ya que estas situaciones tienden a desencadenar una baja perfusión cerebral, siendo estímulos vasodilatadores que pueden producir aumentos de la PIC. La reposición hidroelectrolítica debe mantener una osmolalidad inferior a 320 mOsm/kg, conservando un volumen circulante y gasto cardíaco normales.

### **6.4 Efectos secundarios**

La rápida administración de manitol puede aumentar de forma brusca el volumen sanguíneo circulante, por lo que en pacientes con una reserva cardiovascular limitada puede dar lugar a insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Paradójicamente, también puede producir hipotensión arterial, sobre todo en



pacientes hipovolémicos, como resultado de un rápido descenso de las resistencias vasculares periféricas (265,328). Además, la diuresis desencadenada por el manitol puede producir una deplección de volumen e hipotensión arterial. Por otra parte, tras la administración de manitol se ha observado hiponatremia, hipopotasemia e hipocalcemia (328).

Dosis repetidas de manitol aumentarían la osmolaridad sérica. Esto no sólo disminuye la eficacia del manitol sino que puede precipitar una insuficiencia renal aguda (158,457). Además, el uso prolongado de diuréticos osmóticos puede originar una diabetes insípida nefrogénica. Por otra parte, tras un TCE la BHE suele estar lesionada por lo que la administración prolongada y repetida de manitol puede producir un efecto "rebote" sobre la PIC como resultado de la entrada de fluido al compartimento extracelular al invertirse el gradiente osmótico (196).

Estos efectos adversos se evitarán administrando el manitol cuando esté indicado y teniendo en cuenta todas las precauciones que han sido comentadas en el anterior apartado. El uso de manitol estaría contraindicado en casos de deshidratación grave, insuficiencia renal anúrica, insuficiencia cardíaca, descompensación hepática y osmolalidad basal superior a 320 mOsm/kg.

## **7. Glicerol**

El glicerol (1,2,3-propanotriol) es un alcohol de 3 carbonos producido en el cuerpo humano y distribuido en y entre todas las células a bajas concentraciones ( $< 0,1 \text{ mmol/l}$ ). Las concentraciones de glicerol sérico en reposo son aproximadamente de  $0,05 \text{ mmol/l}$ , y en el caso de que exista una lipólisis incrementada asociada con el ejercicio prolongado o la restricción calórica pueden aumentar a  $0,30 \text{ mmol/l}$ . Cuando el glicerol es ingerido o infundido a dosis mayores de  $1 \text{ g/kg}$  de peso, las concentraciones séricas pueden aumentar aproximadamente  $20 \text{ mmol/l}$ , lo que resulta en un aumento de la osmolalidad sérica de más de  $10 \text{ mOsm/kg}$ .

## *II. Conceptos básicos: Osmoterapia*

---

La infusión e ingestión de glicerol han sido utilizadas en investigación durante casi 60 años, con uso clínico generalizado entre 1961 y 1980 en el tratamiento del edema cerebral tras un infarto isquémico agudo, hipertensión intraocular, hipertensión intracraneal, síncope postural y rehidratación tras una enfermedad gastrointestinal aguda. En estudios comparativos, el glicerol endovenoso ha mostrado reducir la PIC de forma efectiva, aunque la disminución inicial es menos pronunciada que con la infusión de manitol. La eficacia del glicerol con respecto al manitol sobre el control de la presión intracraneal en pacientes con TCE, o sus efectos sobre el resultado neurológico no han sido estudiados. Además, actualmente no está aprobada, salvo a nivel experimental, su administración endovenosa. Desde 1987, la ingestión de glicerol añadido a líquido ha sido utilizada para aumentar el agua corporal total hasta 700 ml, por ello mejora la termorregulación y aumenta la resistencia durante el ejercicio o exposición a ambientes calientes.

El glicerol puede ser administrado tanto por vía oral como por vía endovenosa. Para la administración endovenosa está disponible en una solución al 10%. No se aconseja la infusión endovenosa de una concentración más alta ya que frecuentemente causa hemólisis (274). Incluso con la solución de glicerol al 10% la hemólisis subclínica es relativamente frecuente (274). Cuando se administra la solución al 10%, para administrar la dosis efectiva se necesita una cantidad considerable de líquido. La administración endovenosa de 500 ml de la solución al 10% durante 4 horas da lugar a una concentración sérica máxima que probablemente no disminuye la PIC en la mayoría de los pacientes (274). Sin embargo, acortando la duración de esta infusión de 1 a 2 horas la osmolalidad sérica aumenta por encima de 5 mOsm/kg (274). Tras la administración oral, el glicerol se absorbe fácilmente. La administración oral de glicerol incluso a concentraciones mayores del 50% no causa hemólisis (274). Además de hemólisis, la infusión de glicerol también se ha asociado a hemoglobinuria, hipernatremia y a insuficiencia renal aguda (336).

El glicerol se elimina predominantemente a nivel hepático y renal. A dosis terapéuticas, el metabolismo a nivel hepático es importante, supone del 80 al 90% del aclaramiento corporal total. Dependiendo de la dosis, del método de medida de las concentraciones del fármaco y de si los niveles de glicerol endógeno son tenidos en cuenta, la eliminación sérica media oscila de 0,2 a 1 hora (274).

El glicerol interfiere con el metabolismo de la glucosa. Durante el tratamiento con glicerol puede producirse una hiperglucemia. Puesto que la hiperglucemia aumenta la osmolalidad sérica e influye en el resultado de enfermedades cerebrales, en estos casos es necesario la administración de insulina para controlar la glicemia (274). Raras veces, la hiperglucemia debida a la cinética del glicerol se asocia a diabetes mellitus tipo 2, enfermedad neuromuscular, osteoporosis e hipoplasia adrenal congénita; algunos pacientes pueden estar asintomáticos (274). Cuando los triglicéridos séricos son medidos enzimáticamente tras la hidrólisis, estos pacientes presentan niveles de triglicéridos falsamente elevados, debido a que el método interpreta los niveles altos de glicerol libre como triglicéridos. Los pacientes con esta enfermedad tienen el aclaramiento de glicerol corporal total marcadamente disminuido y puede ser identificado monitorizando la osmolalidad sérica durante el tratamiento con glicerol.

## **8. Sorbitol**

Al igual que el glicerol y el manitol, el sorbitol ha sido administrado desde principios de los años sesenta del siglo pasado para disminuir la PIC. Algunos autores afirman que la probabilidad de inducir un efecto rebote es menor con el sorbitol que con el manitol ya que se acumula menos (276).

El sorbitol puede ser administrado por vía endovenosa a una concentración del 40%, por lo tanto la infusión de pequeños volúmenes producen grandes aumentos en la osmolalidad sérica. Infusiones intravenosas de más de 20 minutos, 125 ml de

una solución al 40% de sorbitol son muy efectivas en conseguir concentraciones séricas osmóticamente activas de 15 a 32 mOsmol/kg (276). La cinética del sorbitol en el compartimento central se puede describir en un modelo bicompartimental. La duración de las concentraciones séricas osmóticamente activas tras una dosis de 50 gramos de sorbitol durante 20 minutos es corta: a los 30 minutos tras finalizar la infusión, las concentraciones séricas están por debajo de 920 mg/l (equivalente a 5 mOsmol/kg) (274). La reducción de la PIC dura aproximadamente de 1 a 2 horas (274). En individuos sanos, el aclaramiento a nivel hepático es aproximadamente del 85%, y el otro 15% es eliminado fundamentalmente a nivel renal (274). En el caso de insuficiencia hepática grave la vida media del sorbitol puede estar aumentada (274).

El sorbitol puede aumentar los niveles de glicemia en pacientes con intolerancia a la glucosa. En estos casos, es necesario administrar insulina para normalizar la glicemia.

## **9. Soluciones salinas hipertónicas**

Debido a las limitaciones y efectos adversos relacionados con cada una de las medidas terapéuticas utilizadas en el tratamiento del edema cerebral e HIC, la comunidad científica ha ido ensayando nuevos fármacos y medidas terapéuticas. Así por ejemplo, el efecto de la hiperventilación es transitorio y su uso indiscriminado puede producir isquemia (305). El drenaje de LCR mediante catéteres intraventriculares no se puede llevar a cabo si existe colapso del sistema ventricular, por otra parte, pueden dar lugar a sangrado local e infección (305). La administración de diuréticos osmóticos como el manitol puede dar lugar a deshidratación, fallo renal y a HIC de "rebote" (305). Los barbitúricos pueden dar lugar a importante depresión cardiovascular, inmunosupresión y coma prolongado (305). Recientemente, en un intento de superar todas estas limitaciones, las SSH han sido estudiadas para el tratamiento del edema cerebral e HIC. Múltiples

estudios experimentales y clínicos han evaluado su seguridad y eficacia; sin embargo, no existen normas con respecto a las indicaciones o pautas de administración óptimas de las SSH en el tratamiento del TCE.

Aunque el mecanismo o mecanismos exactos por los cuales actúan las SSH no se conocen, parece que gran parte de su efecto se debe al establecimiento de un gradiente osmótico entre el espacio intravascular y el tejido cerebral. Este gradiente osmótico movilizaría el agua del espacio intersticial e intracelular a los capilares, reduciendo, en consecuencia, el contenido de agua cerebral y la PIC. Por lo tanto, además de mejorar la elastancia intracraneal, las SSH aumentarían el volumen intravascular en contraposición a los diuréticos osmóticos (92,311).

## **9.1 Historia**

La utilización de las SSH se remonta al año 1920 en que fueron administradas para el tratamiento de la enfermedad de Buerger (397). Posteriormente han sido utilizadas con otras indicaciones: alteraciones electrolíticas, reanimación de grandes quemados (262), reanimación del paciente con shock hipovolémico (82) y en cirugía vascular electiva (388).

Existen numerosos estudios experimentales llevados a cabo desde principios del siglo pasado que describen los efectos beneficiosos de las SSH a nivel cerebral. Así, Weed y McKibben en 1919 observaron que tras la administración endovenosa de una solución salina al 30% se producía encogimiento del parénquima cerebral (451). En 1951 Wilson y col. en perros describieron el efecto de diferentes SSH sobre la presión de las cisternas (458). Éstas redujeron la PIC, previamente elevada con dextrosa al 5%, aproximadamente 10 cm H<sub>2</sub>O y la presión de las cisternas durante 2,5 y 4 horas (458). La utilización de SSH en la reanimación inmediata del shock hemorrágico, con (135) o sin lesión cerebral (311), ha demostrado que las SSH previenen la elevación de la PIC a diferencia de las soluciones hipo e isotónicas. En otros estudios, la administración de ClNa/dextrano,

ha sido eficaz en el tratamiento de la HIC (causada por lesión fría o ocupante de espacio) (31). Por otra parte, las SSH han sido comparadas con el manitol en el tratamiento de la HIC causada por lesiones ocupantes de espacio (111), y así, Berger y col. observaron que el contenido de agua cerebral en el hemisferio sano fue menor tras la infusión de SSH 7,2% que tras la administración de manitol 20 % (32).

En la última década, numerosos estudios clínicos han evaluado la administración de pequeños volúmenes de SSH en la reanimación del shock hemorrágico (440,442). Vassar y col. compararon la administración de 250 ml de Ringer Lactato con la administración de 200 ml de CINA al 7,5% asociado o no a dextrano en la reanimación prehospitalaria de pacientes traumáticos con una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg. En los pacientes con un GCS  $\leq 8$ , la supervivencia fue más alta en el grupo de pacientes tratados con SSH (34%) que en el grupo tratado con Ringer Lactato (12%). Wade y col. analizaron los datos de seis estudios clínicos prospectivos randomizados que evaluaban la utilización de SSH en la reanimación del shock traumático (448). 223 pacientes presentaban un TCE, y de ellos 120 recibieron SSH. Después de tener en cuenta los factores potencialmente confusos, la supervivencia fue mayor en aquellos pacientes que habían recibido SSH (odds ratio para la supervivencia 2:1,  $p = 0,048$ ). El aumento de la supervivencia fue atribuido a la hiperosmolaridad de las SSH y a la reducción resultante del efecto masa y de la PIC.

A pesar de que existen múltiples datos a nivel experimental que apoyan los efectos beneficiosos de las SSH en el tratamiento del edema cerebral e HIC, a nivel clínico todavía existen pocos estudio, si bien, se ha observado que reducen de forma significativa la PIC (107,145,453), incluso en pacientes con una HIC refractaria al tratamiento convencional (418,464). De ello se deduce, que la administración correcta de estas soluciones hipertónicas a pacientes con HIC podría ser beneficiosa.

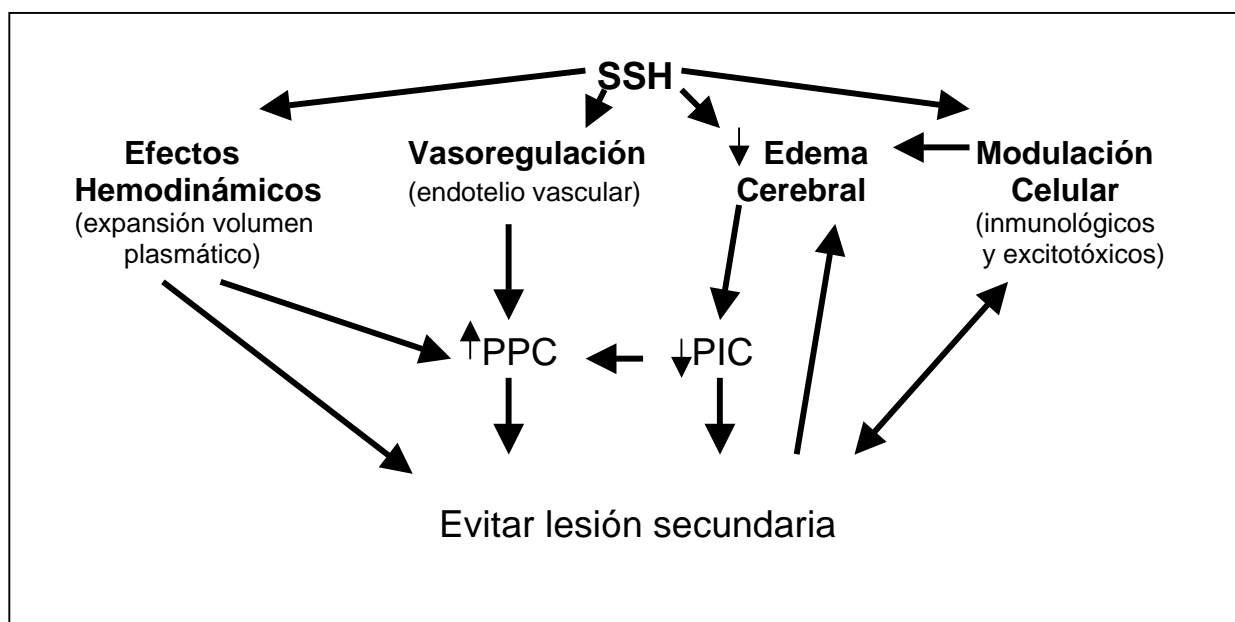
## **9.2 Mecanismos de acción**

En condiciones normales, la permeabilidad de la BHE para el sodio, al igual que para el cloro, es baja (36). El sodio atraviesa los capilares cerebrales a través de canales o de transportadores de la membrana celular endotelial o a través de las uniones paracelulares (36). La movilidad de un soluto a través de la BHE depende en gran parte de su coeficiente de reflexión (18,101,102,469). El coeficiente de reflexión, ya mencionado en el apartado de la osmoterapia, se define como la selectividad de la BHE a una sustancia determinada (101). Los compuestos con un coeficiente de reflexión próximo a 1 son excluidos por la BHE más eficazmente que aquellos con un coeficiente de reflexión próximo a 0. Como se puede observar en la **tabla 7**, el coeficiente de reflexión del cloruro sódico es más alto que el de los otros compuestos hipertónicos disponibles. Esta propiedad, junto con una baja permeabilidad a través de la BHE, hacen del cloruro sódico un agente osmótico efectivo (437). La administración de SSH aumenta el sodio y la osmolalidad sérica, creando un gradiente osmótico entre el compartimento intravascular y el intersticio cerebral de las regiones con una BHE intacta que determina el movimiento de agua del compartimento extravascular al intravascular, dando lugar a una disminución del efecto masa y de la PIC (135). Además de este efecto sobre el contenido de agua intersticial, se ha observado que también disminuyen la formación de líquido cefalorraquídeo (31). Por último, estudios experimentales y clínicos sugieren que las SSH poseen, además, propiedades vasoregulatoras, hemodinámicas, neuroquímicas e inmunológicas.

Debido a que el TCE es una enfermedad multifactorial, con una variedad de procesos fisiopatológicos que tienen lugar a la vez, es posible que las SSH actúen simultáneamente en muchas áreas. Muchos de los mecanismos postulados con respecto al TCE son discutidos a continuación y resumidos en la **figura 7**.

Compuestos Osmóticos	Peso Molecular	Coeficiente de Reflexión
Urea	60,06	0,48
Glicerol	92,09	0,59
Manitol	182,17	0,90
Cloruro sódico	58,45	1,00

**Tabla 7.** Coeficientes de reflexión de compuestos utilizados para el tratamiento del edema cerebral e HIC (102,469).



**Figura 7.** Mecanismos de acción propuestos para las SSH.



### **9.2.1 Efectos hemodinámicos**

Tanto en estudios animales como clínicos de shock hemorrágico, séptico y cardiogénico se ha observado que la administración de SSH aumentan y mantienen la PAM (151,183,449). Probablemente debido a la expansión plasmática que producen; sin embargo, también pueden producir efectos sobre el gasto cardíaco. Además, para conseguir este aumento de la PAM no se requieren elevados volúmenes de infusión como ocurre con la reanimación isotónica (296). En consecuencia, la reanimación con SSH puede aumentar la PPC, y por lo tanto mejorar la perfusión de las áreas cerebrales lesionadas. Sin embargo, este aumento de la PPC y del oxígeno cerebral disponible puede ser transitorio, con un fenómeno de "rebote" de la PIC o un descenso de la PPC a valores semejantes a los previos de la infusión (116,430).

Las SSH aumentan el gasto cardíaco, probablemente debido a un efecto inotrópico directo (263). Este aumento en el gasto cardíaco tiene lugar en ausencia de cambios en la presión de oclusión capilar pulmonar. Por otra parte, al producir una dilatación de la red precapilar disminuyen las RVS mejorando la perfusión de los distintos órganos (renal, coronaria, esplácnica...).

Debido a que el efecto de las SSH sobre el sistema cardiovascular es transitorio, de 15 a 75 minutos (402), con el objetivo de aumentar su duración de acción, frecuentemente se le han asociado soluciones hiperoncóticas, tales como hidroxietilalmidones y dextranos (91,151,402). Estudios animales sugieren que los dextranos pueden ser superiores a los hidroxietilalmidones en aumentar la presión arterial y la extracción de oxígeno (415), sobre todo durante la primera hora de reanimación, resultados a largo plazo no han sido comparados. La mayoría de estudios clínicos han utilizado dextranos a una concentración del 6% para potenciar la acción de las SSH (151). Aunque la administración de dextranos puede asociarse a coagulopatías e interferir la tipificación sanguínea, estos efectos no han sido observados cuando se ha administrado en la reanimación dextrano 70 al 6% (440,443). La concentración de dextrano óptima necesaria para reanimación

volémica no se conoce. Dubick y col. observaron que entre las diferentes concentraciones de dextrans, los dextrans mayores del 6% produjeron una expansión volémica significativamente mayor que el cloruro sódico solo (91). La mayoría de respuestas importantes en la expansión volémica han sido observadas en estudios animales con soluciones de dextrano al 24% (91). Sin embargo, estas altas concentraciones no han sido evaluadas en estudios clínicos. La experiencia clínica con los hidroxietilalmidones todavía es limitada (378).

La administración de SSH aumenta la diuresis (131). Esto es consecuencia del aumento de la presión de perfusión renal, del índice de filtración glomerular y de la disminución en la reabsorción de sodio. Lesiones de la glándula pituitaria, del prosencéfalo o la auriectomía bilateral reducen la respuesta natriurética observada con las SSH (148), lo que sugiere que la respuesta está mediada por una combinación de la actividad humoral en el cerebro y en el corazón, se supone que por secreción del péptido natriurético auricular (362). En ocasiones lo que se observa es el efecto contrario, el aumento de la hormona antidiurética atribuible a los cambios osmóticos acontecidos en las células tras la administración de las SSH (148).

A pesar de la respuesta natriurética, los niveles de sodio sérico resultan aumentados. Un bolus de 250 ml de cloruro sódico al 7,5% puede elevar el sodio sérico a 160 mmol/l (263). De cualquier forma, la hipernatremia y la hiperosmolalidad se resuelven rápidamente debido a la reducción del aclaramiento renal de agua libre (385). La aumentada carga de sodio a nivel del túbulo distal da lugar a una pérdida aumentada de potasio a cambio de sodio manteniendo el balance glomerular, lo que da lugar frecuentemente a hipocalcemia.

En el shock hemorrágico, las SSH tienen un efecto inmunomodulador (67), por una parte evitan la inmunosupresión relacionada con la hipotensión arterial, por otra promueven la proliferación temprana de células T y aumenta la protein tirosin kinasa, protein kinasa activada mitogénicamente, y la activación p38 en las poblaciones de células T (171). In vitro, las SSH también invierten la

inmunosupresión inducida por las prostaglandinas  $E_2$  y la supresión de los esplenocitos disminuyendo la interleukina- 4 sérica y las prostaglandinas  $E_2$  (67). Coimbra y col. observaron que los ratones con shock hemorrágico reanimados con SSH presentaron menos frecuentemente sepsis que los reanimados con Ringer Lactato (67). También fue demostrada una menor bacteriemia y una menor lesión de los órganos tras la reanimación con SSH. Estos efectos podrían explicarse por una disminución en el tiempo de reperfusión y una mejoría en la perfusión de la microcirculación tras la reanimación con SSH. Las SSH, por otra parte, disminuyen la agregabilidad plaquetaria aumentando la liberación de ATP en las plaquetas, cuando son administradas en grandes volúmenes inducen disfunción plaquetaria aumentando el sangrado (370).

A nivel respiratorio, al reducir el volumen extravascular pulmonar, las SSH mejoran el intercambio gaseoso dando lugar a un aumento de la  $PaO_2$  (385). Además, dependiendo de la concentración y de la velocidad de administración, las SSH pueden interferir en el tono arteriolar pulmonar (331).

### **9.2.2 Efectos sobre la PIC**

Como ha sido comentado anteriormente, uno de los mecanismos primarios a través de los cuales las SSH ejercen su acción sobre el cerebro es a través de su efecto osmótico. Las SSH pueden mejorar la perfusión tisular atrayendo líquido al compartimento intravascular y disminuyendo el edema en áreas críticas (25,32,92,111,311,319,472). El edema cerebral parece ser consecuencia de múltiples mecanismos, extravasación de líquido en las áreas con lesión microvascular, disfunción vasoreguladora y acúmulo intracelular e intersticial de sustancias osmóticamente activas (190). Múltiples estudios animales con TCE en los que se ha administrado SSH han demostrado un descenso del contenido de agua cerebral, a menudo a través de la deshidratación del hemisferio no lesionado (25,32,92,111,311,319,472). Otros agentes como el manitol también deshidratan el tejido edematoso; sin embargo, la BHE parece excluir mejor a las SSH debido a sus

estrechos poros y a su más alta polaridad, lo que da lugar a un coeficiente de reflexión de 1,0 para el cloruro sódico comparado con el de 0,9 del manitol (102,469). Otra ventaja adicional con respecto al manitol es que al no desencadenar diuresis osmótica, no dan lugar a deplección volémica e hipotensión (289).

Aunque numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado que las SSH, administradas en bolus o en infusión continua, disminuyen la PIC (25,32,92,111,311,319,367,398,418,464,472), algunos investigadores han observado que la duración de este efecto es limitado, con un retorno de la PIC a valores basales transcurridas varias horas de su administración (398,418). En estos estudios, tras el bolus de SSH se administraron soluciones isotónicas lo que podría explicar el agotamiento de la respuesta debido a un fenómeno dilucional. Sin embargo, incluso en situaciones de hipernatremia prolongada, se observa una pérdida de eficacia de las SSH a lo largo de los días (418). Esto podría explicarse por el comportamiento de los osmolitos cerebrales en el TCE y un cambio en el stress osmolar. Los receptores sensitivos al sodio sérico y a la osmolaridad han sido aislados en regiones de sustancia blanca profunda periventricular, tales como la lámina terminalis donde no hay BHE, con proyecciones al hipotálamo que influye en la liberación de vasopresina y la sed (58). Los osmolitos son un grupo de solutos orgánicos que pueden ser liberados de las células o transportados a éstas en respuesta a cambios de la osmolaridad extracelular (217). Estos incluyen a ciertos aminoácidos (glutamato, glutamina, ácido  $\delta$ -aminobutírico, N-acetilaspártato, alanina, aspártato, y taurina), alcoholes polihídricos (mioinositol), y metil aminas (creatina y glicerofosforilcolina). Muchos estudios en animales con lesión cerebral han observado una salida al espacio extracelular de estos osmolitos a través de varios mecanismos incluyendo la despolarización celular, filtración de la membrana celular, y la inversión de los cotransportadores sodio dependientes que introducen sodio y osmolitos en las células (58).

El aumento de sodio extracelular ayuda a restablecer los cotransportadores y restaura la polaridad normal de la célula. Las SSH ayudan a arrastrar líquido del

cerebro edematoso, que contiene estos osmolitos extravasados, al compartimento vascular para evitar la HIC (296). La respuesta celular a un aumento de la osmolaridad extracelular por arrastre de osmolitos intracelulares, es un proceso que ocurre a través de un transporte activo (cotransportador sodio-osmolito) y que requiere tres o más días para lograrse (221). Esto es coherente con estudios clínicos en los que el aumento de 10 a 15 mEq/l en el sodio sérico disminuyó la PIC aproximadamente 72 horas (319).

### **9.2.3 Efectos vasoreguladores**

La disfunción vasomotora está bien descrita en el TCE, se sabe que la isquemia cerebral resultante es un contribuyente importante de la lesión cerebral secundaria (305). Tanto la hipoperfusión causada por el edema y el vasoespasmo, como el aumento del FSC que da lugar a HIC han sido descritos durante las dos primeras semanas tras el TCE (305). Las SSH parecen contrarrestar la hipoperfusión y el vasoespasmo a través de un aumento del diámetro de los vasos y de la expansión volémica. En un estudio experimental de lesión medular se ha observado que el aumento del flujo sanguíneo producido por el SSH se correlaciona con una mejoría de la función neurológica (467). Además, las SSH pueden atenuar el aumento de la PIC producido durante la hiperemia (183).

Uno de los principales lugares de acción de los SSH puede ser el endotelio vascular de la microcirculación. Tras el traumatismo o durante el shock hemorrágico se produce un edema celular endotelial. El efecto vasodilatador de las SSH puede ocurrir parcialmente como resultado de la inversión de este proceso, mejorando la perfusión a múltiples órganos incluyendo al cerebro (387,389). Además, la inversión del edema celular endotelial puede prevenir la adherencia de los leucocitos y modular la respuesta inflamatoria al trauma y lesión cerebral (146). Por otra parte, la administración de SSH puede aumentar el factor relajante derivado del endotelio y varias endotelinas (202). Finalmente, las SSH parecen también actuar a nivel neurovascular, en un estudio animal se ha observado que la administración de SSH

originó un descenso de la resistencia vascular renal, efecto que fue atenuado tras la vagotomía (112).

#### **9.2.4 Efectos inmunomoduladores**

Una de las áreas más intrigantes de la investigación se refiere a la habilidad de las SSH para modificar el sistema inmune en el paciente politraumático. En el traumatismo grave se activa la cascada inflamatoria produciéndose una respuesta inflamatoria sistémica. La inflamación parece ser un componente importante en la fisiopatología del TCE, los leucocitos emigran a las áreas lesionadas, dando lugar a la muerte celular mediada por peroxidasas y proteasas. El aumento de ciertos mediadores inflamatorios, tales como los eicosanoides, pueden mediar la formación de edema intersticial y vasoespasmo (144). La utilización de agentes inmunomoduladores en el TCE ha sido problemático ya que los resultados beneficiosos demostrados en estudios animales no han sido observados en estudios clínicos (242).

Estudios en animales con TCE sugieren que las SSH además de poder alterar la producción de varias prostaglandinas, disminuyen la adherencia y la migración leucocitaria; las SSH parecen aumentar los niveles circulantes de cortisol y de hormona adrenocorticotrópica (70), disminuir la marginación y la circulación de los neutrófilos, posiblemente debido a alteraciones en la producción de sustancias quimiofílicas (13). Como resultado, las SSH parecen proporcionar cierto grado de protección contra graves bacterias patógenas (67). Coimbra y col. observaron menos complicaciones relacionadas con la sepsis en ratones con shock hemorrágico (67). Por otra parte, Simma y col. observaron que el uso de SSH disminuyó la incidencia de distres respiratorio en niños con TCE (398).

### **9.2.5 Efectos neuroquímicos**

El mecanismo de acción final por el cual las SSH afectan al cerebro lesionado tiene que ver con su influencia en el medio neuroquímico. Tras la lesión, muchos procesos conducen a la acumulación extracelular de aminoácidos excitotóxicos (242). La despolarización neuronal generalizada acompaña al impacto inicial, con el concomitante aumento del glutamato extracelular. La isquemia cerebral conduce a un descenso de la adenosina trifosfato, disminuyendo la cantidad de sustrato disponible para el intercambio sodio/potasio (413). Esto da lugar a un descenso de los niveles de sodio extracelular, invirtiendo el cotransportador normal sodio/glutamato y posterior aumento de glutamato extracelular (65). La despolarización celular y el descenso de sodio extracelular también dan lugar a una acumulación de calcio intracelular, que aumenta la actividad de la fosfolipasa y la permeabilidad de la membrana, permitiendo al glutamato salir de la célula (65). Por último, el edema neuronal ocasiona más salida de glutamato al espacio extracelular (65). Esta acumulación de glutamato extracelular da lugar a una despolarización celular posterior, resultando en un círculo de feedback positivo que puede finalizar en una muerte celular masiva (305).

Muchas investigaciones se han centrado en bloquear los efectos del glutamato tras el TCE y la isquemia. Muchos agentes han mostrado ser prometedores en estudios animales y preliminares en humanos, por lo general actuando sobre el receptor N-metil-D-aspartato (305). Las SSH también pueden disminuir la influencia del glutamato tras la lesión cerebral. El aumento del sodio extracelular puede interrumpir el círculo de feedback ayudando a reestablecer la dirección normal del cotransportador sodio/glutamato y los niveles de glutamato intracelular (303). El aumento de sodio extracelular también ayuda a extraer calcio intracelular a través del intercambiador sodio/calcio, interrumpiendo así el proceso de hiperestimulación y muerte celular (65).

### **9.3 Estudios animales**

Los efectos de las SSH sobre la hemodinámica cerebral han sido estudiados en los siguientes estudios experimentales.

**Las SSH para disminuir la PIC y el edema cerebral.** La habilidad de las SSH para disminuir la PIC ha sido descrita en la HIC tanto de causa traumática o como atraumática (111,311,389,398,449,469,472).

Estudios animales de shock hemorrágico han documentado la habilidad de las SSH para prevenir el edema cerebral y el aumento de la PIC en animales neurológicamente normales (173,311). Por otra parte, muchos investigadores han examinado los efectos de los SSH versus fluidos isotónicos con respecto al contenido de agua cerebral postmortem en varios modelos animales de lesión cerebral. Fundamentalmente se han utilizado tres modelos de lesión cerebral: lesiones masa con balón epidural o subdural (135,314), lesión criogénica (11,25,391,426), y lesión por percusión mecánica (84). El efecto beneficioso de las SSH sobre la PIC ha sido sobre todo relevante en animales con lesión criogénica en los que un único bolus de SSH ha reducido la PIC durante 2 horas o más (135,391). Zornow y col. en conejos con una lesión criogénica observaron que la administración de Ringer Lactato hipertónico (469 mOsm/kg) disminuyó el contenido de agua en el hemisferio contralateral a la lesión y en las regiones distantes a la lesión en el hemisferio ipsilateral (472). Wisner y col. en ratas con una lesión criogénica y shock hemorrágico también observaron con la administración de SSH menor agua cortical en el hemisferio contralateral a la lesión, pero no en el hemisferio ipsilateral (462). En cambio Sheikh y col., en ovejas con una lesión criogénica y shock hemorrágico, observaron menor contenido de agua cerebral en el hemisferio lesionado y no lesionado en aquellos animales que habían recibido SSH con respecto a aquellos que habían recibido Ringer Lactato y una solución sintética de SSH/glucosa/aminoácidos (391). Bacher y col., en conejos con una lesión criogénica, también observaron una reducción significativa en el contenido de



agua en el hemisferio lesionado y no lesionado a los 30 y 60 minutos tras la administración del SSH al 7,5% con respecto al CIna al 0,9% (21).

Gunnar y col. en perros con un balón epidural hinchado y shock hemorrágico observaron tras la administración de SSH al 3% un descenso de la PIC, del contenido de agua cerebral y de la incidencia de herniación con respecto a la administración del cloruro sódico al 0,9% o dextrano-40 (135). Curiosamente, utilizando el azul de Evans para evaluar la integridad de la BHE encontraron un aumento de la tinción con el SSH, lo cual fue atribuido a un aumento de la perfusión de las áreas lesionadas. Estos hallazgos fueron confirmados por Battistella y Wisner en ovejas con una lesión criogénica y shock hemorrágico (25). Tras administrar SSH al 7,5% observaron aumento de la perfusión cerebral, descenso de la PIC y del contenido de agua en el hemisferio contralateral a la lesión con respecto a la solución de Ringer Lactato. Anderson y col. en ovejas con una lesión criogénica y shock hemorrágico observaron un descenso de los valores iniciales de la PIC en los animales que habían recibido SSH al 7,5% con respecto a aquellos que habían recibido Ringer Lactato (11). Tras la reanimación inicial, el Ringer Lactato fue administrado para mantener la PAM en ambos grupos, la fluidoterapia de mantenimiento requerida en los animales que habían recibido el bolus inicial de SSH al 7,5% fue menor. El contenido de agua cerebral a las 24 horas fue similar en ambos grupos. La utilización de Ringer Lactato como solución de mantenimiento enmascaró los resultados de este estudio, ya que el SSH al 7,5% supuso solamente el 11% y el 4% del volumen total administrado a las 2 y a las 24 horas, respectivamente.

Dos estudios han evaluado la eficacia de las SSH como fluidoterapia en la reanimación y como solución de mantenimiento. Walsh y col. en cerdos con una lesión criogénica y shock hemorrágico observaron la eficacia de un bolus de 4 ml/kg de SSH al 7,5% asociado a dextran-70 al 6% con respecto a la solución de Ringer Lactato, seguido por una perfusión de mantenimiento de lactato sódico hipertónico o Ringer Lactato (449). Observaron que el bolus inicial de SSH seguido por la perfusión de SSH fue más eficaz en restaurar la PAM y el gasto cardíaco que el

bolus de SSH seguido de la perfusión de Ringer Lactato o el bolus de Ringer Lactato seguido de la perfusión de Ringer Lactato. La PIC también fue menor en este grupo durante las 24 horas del periodo de estudio, con restablecimiento del FSC regional en el hemisferio lesionado y no lesionado. Además el contenido de agua en la sustancia blanca (pero no cortical) fue más bajo en este grupo. Este estudio sugiere que la infusión continua de SSH tras un bolus inicial puede prolongar los efectos hemodinámicos y cerebrales de las SSH. Shackford también en cerdos con una lesión criogénica y shock hemorrágico comparó el efecto del Ringer Lactato y del SSH para la reanimación y como soluciones de mantenimiento (383). En los animales reanimados con SSH la PIC fue menor y la PAM y el FSC mayores; el efecto sobre la PIC duró 6 horas. Únicamente aquellos animales que recibieron SSH en bolus y como solución de mantenimiento presentaron una PIC menor de 20 mmHg a las 24 horas; este mismo grupo también tuvo la PPC más alta. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre grupos en el contenido de agua cerebral.

En modelos animales con lesión cerebral por percusión mecánica o microbalón hinchado, los resultados no han sido tan espectaculares. DeWitt y col. estudiaron los efectos del CNa al 3%, CNa al 0,9%, e hidroxietilalmidón al 10% en gatos sometidos a una lesión por percusión hídrica e hipotensión hemorrágica (84). En éstos no se observaron diferencias significativas en la PIC, oxigenación cerebral o FSC regional a los 60 y 120 minutos tras la administración del bolus, además, la actividad electroencefalográfica durante este periodo fue peor en los animales tratados con SSH. Prough y col., observaron en perros con un balón subdural y shock hemorrágico, que la PIC a los 30 minutos fue menor en los animales que habían recibido SSH al 7,2% con respecto a los que habían recibido CNa al 0,8%, pero este efecto desapareció a los 60, 90 y 120 minutos tras el bolus (316). Del mismo modo, el FSC fue significativamente mayor inmediatamente tras la administración del SSH, efecto que no fue mantenido durante el resto de estudio. La asociación de hidroxietilalmidón pareció ser perjudicial, ya que los animales que recibieron hidroxietilalmidón asociado al SSH al 7,2% presentaron valores de PIC más altos que los que habían recibido CNa al 0,8%. Los autores pensaron que el

aumento retrasado de la PIC pudo ser resultado de la alteración isquémica de la BHE consecuencia del shock hemorrágico y del edema cerebral. También es posible que los animales no hubieran sido suficientemente reanimados, puesto que tras la reanimación inicial no fue administrada una solución de mantenimiento, y el aumento diferido de la PIC simplemente reflejara la vida media del SSH.

**Efectos de los SSH sobre el FSC y el aporte de oxígeno.** Para estudiar la eficacia de las SSH también se han usado otros parámetros fisiológicos además de la PIC y el contenido de agua cerebral. Prough y col., a través del aclaramiento del Xenon-133 para medir el FSC, compararon el SSH al 7,5% con el Ringer Lactato para reanimar perros con shock séptico inducido por endotoxinas (311). Aunque la PAM aumentó significativamente con ambas soluciones, la PIC fue menor en los animales que recibieron SSH. Sin embargo, no se observó un aumento significativo en el FSC o el oxígeno cerebral disponible con el SSH, posiblemente debido a que no fue administrada una solución de mantenimiento. Un año más tarde, este mismo grupo comparó el SSH al 7,5% con el Ringer Lactato en perros con shock hemorrágico, de nuevo observaron que ambas soluciones restablecieron los parámetros hemodinámicos sistémicos y que ninguna de ellas mejoró de forma significativa el FSC ni el aporte de oxígeno cerebral (312). Estos animales tampoco recibieron soluciones de mantenimiento. Posteriormente, el mismo grupo compararon el SSH al 7,2%, el hidroxietilalmidón y el SSH al 7,2% asociado al hidroxietilalmidón en perros con shock hemorrágico administrando pequeños volúmenes, sin solución de mantenimiento, observaron que el SSH aumentó de forma transitoria el FSC y la PAM (313). Los parámetros hemodinámicos sistémicos no fueron reestablecidos en ninguno de los grupos.

Gunnar y col. en perros con un balón epidural y shock hemorrágico observaron que aunque el SSH al 3% y el suero fisiológico lograron restablecer el FSC, los animales que habían recibido SSH presentaron unos valores de PIC significativamente más bajos (136). Como ha sido comentado anteriormente, DeWitt y col. en gatos con una lesión por percusión hídrica e hipotensión hemorrágica, no observaron diferencias significativas en la PIC, oxigenación

cerebral o FSC regional a los 60 y 120 minutos tras la administración de un bolus de CIna al 3%, CIna al 0,9%, o hidroxietilalmidón al 10% (84). Por otra parte, Prough y col. en perros con un balón subdural hinchado y shock hemorrágico, observaron un aumento de flujo sanguíneo en el área lesionada y valores de PIC más bajos con el CIna al 7,2% que con el CIna al 0,8% (314). Schurer y col., en conejos con una lesión criogénica y un balón epidural hinchado además de shock hemorrágico, observaron que el SSH al 7,2%/dextrano 60 al 10% disminuyó la PIC, y aumentó el FSC y el oxígeno cerebral disponible (394,395). Taylor y col., en cerdos con una lesión criogénica y shock hemorrágico, observaron que el SSH al 7,5% normalizó la saturación cerebral de oxígeno medida a través de espectroscopia infrarroja mientras que el Ringer Lactato no (426).

Schmoker y col., en cerdos con shock hemorrágico, observaron que la administración de 4 ml/kg de SSH (500 mOsm/l) aumentó de forma significativa la PAM, el FSC, y el oxígeno cerebral disponible, y disminuyó los valores de PIC durante las 24 horas de estudio con respecto a aquellos que habían recibido Ringer Lactato (376). Los autores pensaron que esto podría ser debido a la deshidratación del parénquima cerebral y del endotelio vascular. Este mismo grupo de investigadores en cerdos con una lesión criogénica observaron que el SSH (500 mOsm/L) disminuyó la PIC, aumentó el FSC y el oxígeno cerebral disponible con respecto a la administración de volúmenes semejantes de Ringer Lactato (389). Además, el contenido de agua cortical fue menor en el hemisferio no lesionado de estos animales.

**SSH versus manitol.** No existen muchos estudios que comparen la eficacia de las SSH y el manitol. Zornow y col. compararon la administración de 10 ml/kg (1098 mOsm/L) de CIna al 3,2% y manitol al 20% en conejos con una lesión criogénica (470). En ambos grupos, a los 60 y 90 minutos se observó una reducción similar de la PIC, tampoco hubo diferencias significativas en la PVC, osmolaridad y PAM. Freshman y col., en ovejas con un balón epidural hinchado, comparó los efectos de 250 ml de CIna al 7,5% y manitol al 20% (80). Tras su administración no hubo diferencias significativas en el contenido de agua cerebral ni en la PIC a los 30, 60,

90 ó 120 minutos. Debido a la mayor carga osmótica, la osmolaridad, la PVC y la presión capilar pulmonar media fueron más altas en el grupo tratado con SSH. Berger y col., en conejos con una lesión criogénica y un balón epidural hinchado, compararon los efectos de 4 ml/kg de ClNa al 7,2% y 9 ml/kg de manitol al 20% en dosis iso-osmolares (9,6 mOsm/kg) (32). La duración de acción fue más prolongada con un único bolus de manitol, pero esta diferencia desapareció con la administración repetida. También observaron que mientras que el SSH aumentó la PAM el manitol la disminuyó; de ello se derivó que la PPC fuera más alta con el SSH. Mientras que el manitol deshidrató el hemisferio lesionado, el SSH deshidrató el contralateral. Más recientemente, Qureshi y col. en perros con un hematoma intraparenquimatoso compararon dosis equi-osmolares de manitol, ClNa al 3% y ClNa al 23,4% (321). Los tres agentes fueron igualmente eficaces en reducir la PIC. Aunque los animales que recibieron SSH al 3% presentaron un descenso de la PIC más mantenido no hubo diferencias significativas en el FSC regional o la actividad metabólica cerebral en el área de la lesión. Por otra parte, el contenido de agua en la sustancia blanca lesionada a las 2 horas fue más bajo en el grupo tratado con ClNa al 3%. La existencia de una lesión focal y la preservación relativa de la BHE podría explicar el efecto favorable de las SSH, lo que sugiere que el SSH puede ser preferible al manitol en determinadas patologías intracraneales tales como la hemorragia intracerebral espontánea.

#### **9.4 Estudios clínicos que administran SSH para reducir la PIC**

Aunque múltiples estudios animales demuestran la eficacia de las SSH para reducir la PIC, hay escasos estudios clínicos, generalmente con un limitado número de pacientes, en los que se administren SSH para tratar el edema cerebral y la HIC.

**Casos y series clínicas.** Worthley y col. en 1988 publicaron que la administración de 20 ml de SSH al 29,2% en dos pacientes con TCE, HIC refractaria al tratamiento convencional e insuficiencia prerrenal, secundaria a la administración prolongada de manitol y furosemida, logró disminuir la PIC de forma mantenida y mejorar la

función renal (464). Weinstabl y col. observaron que la administración de 4 ml/kg de hidroxietilalmidón al 7,5% disminuyó la PIC y aumentó la PPC en 10 pacientes con TCE con o sin HIC (453). En este estudio no utilizaron grupo control y únicamente estudiaron los efectos de la SSH sobre la FC, PAM y PIC durante los primeros 15 minutos de su administración. Más recientemente, Hartl y col. en 6 pacientes con TCE e HIC resistente al tratamiento convencional administraron un bolus de CNa al 7,5% asociado a hidroxietilalmidón al 6% (145). En estos pacientes la PIC disminuyó un 44% a los 30 minutos de la administración del SSH sin producir cambios en la PAM. Suarez y col. administraron un bolus de 30 ml de CNa al 23,4% como tratamiento de rescate de HIC refractaria al tratamiento convencional en 8 pacientes con diferentes patologías intracraneales (418). El SSH redujo la PIC en más de un 50% en 16 de los 20 episodios de HIC refractaria. La PIC disminuyó de forma significativa y prolongada sin cambios en la PVC y diuresis. En las necropsias realizadas a dos pacientes no se observaron cambios en la sustancia blanca sugestivos de mielinolisis central pontina. Schatzmann y col. también observaron efectos similares con la administración de un único bolus de 100 ml de CNa al 10% para tratar 42 episodios de HIC refractaria al tratamiento convencional en 6 pacientes con un TCE grave (367). El descenso medio de la PIC fue del 43%; por otra parte, el efecto medio sobre la PIC perduró unos 93 minutos. Schwartz y col. trataron de forma randomizada treinta episodios de PIC > 25 mmHg o de pupilas anormales, en nueve pacientes con un accidente cerebrovascular, con 100 ml de CNa al 7,5% asociado a hidroxietilalmidón (osmolaridad 2570 mOsm/l) o con 200 ml de manitol al 20% (osmolaridad 1100 mOsm/l) (378). El tratamiento efectivo definido como la reducción en la PIC del 10% o la desaparición de la anormalidad en las pupilas fue observado en 10 de los 14 episodios tratados con manitol y en todos los pacientes tratados con CNa 7,5%/hidroxietilalmidón. El descenso de la PIC fue más rápido y mayor en los episodios tratados con CNa 7,5%/hidroxietilalmidón. En cambio, el aumento de la PPC fue mayor en los episodios tratados con manitol.

Fisher y col. en un estudio a doble ciego realizado en 18 niños con TCE y PIC mayor a 15 mmHg compararon los efectos del CNa al 3% y el CNa al 0,9% sobre

la PIC (107). La PIC fue 4 mmHg menor durante 2 horas, sin cambios en la PVC o función renal, en el grupo de pacientes que recibieron SSH al 3%. La PIC no cambió en el grupo de pacientes que recibieron suero fisiológico. Cuatro años más tarde, Gemma y col. publicaron la utilización de CNa al 2,7% y al 5,4% en perfusión en un niño de 14 años con vasoespasmo de las arterias vertebrales intracraneales e isquemia del tronco cerebral tras un TCE (116). Los potenciales evocados somatosensoriales y el examen neurológico mejoraron a las 24 de iniciar la perfusión.

Horn y col. estudiaron de forma prospectiva los efectos de un bolus de SSH al 7,5% en 48 episodios de HIC refractarios a manitol y barbitúricos de 10 pacientes con HSA traumática (155). Observaron que a los 60 minutos de su administración la PIC media disminuyó de 33 mmHg a 19 mmHg, con un correspondiente aumento de la PPC. El descenso de la PIC se mantuvo una media de aproximadamente 3 horas. Los valores medios de sodio sérico solamente aumentaron 2 mEq/l, de 141 mEq/l a 143 mEq/l. Suarez y col. en un análisis retrospectivo realizado en 29 pacientes, con vasoespasmo secundario a una HSA aneurismática e hiponatremia, que recibieron una perfusión continua de CNa al 3%/acetato (50:50) para normalizar los niveles de sodio sérico observaron una mejoría de la hemodinámica sistémica sin efectos secundarios (419). A las 4 horas del inicio de la perfusión de CNa al 3%/acetato mejoraron de forma significativa el componente motor y verbal de la Escala de Coma de Glasgow. Sin embargo, esta mejoría no fue mantenida a las 12 y 24 horas tras iniciar la perfusión. La Resonancia Magnética cerebral, realizada en 8 pacientes entre las 4 y 8 semanas de recibir el SSH, no reveló ningún signo sugestivo de mielinolisis central pontina.

Qureshi y col., en un estudio retrospectivo, estudiaron el efecto de una perfusión continua de CNa al 3% y acetato sódico (50:50) sobre la PIC y el desplazamiento lateral del cerebro en 27 pacientes con edema cerebral secundario a diferentes patologías (319). La respuesta de la PIC difirió dependiendo de la patología subyacente. El descenso de la PIC durante las primeras 12 horas se correlacionó con un aumento de la concentración del sodio sérico en los pacientes con un TCE y

edema postquirúrgico pero no en los que tenían una hemorragia intracerebral no traumática o infarto cerebral. También se observó un menor desplazamiento lateral del cerebro en los pacientes con un TCE y tumor cerebral durante las primeras 72 horas de tratamiento. Este mismo grupo revisó de forma retrospectiva a 36 pacientes con un TCE grave que recibieron una perfusión continua de ClNa al 2% ó al 3% para aumentar el sodio sérico de 145 a 155 mEq/l y lo comparó con un grupo de 46 pacientes con un TCE grave admitidos durante el mismo periodo de tiempo que no recibieron SSH (320). En este estudio, los criterios de inclusión no están claros y, por otro lado los pacientes que recibieron SSH estaban más graves. No se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la necesidad de otros tratamientos tales como la hiperventilación, manitol, drenajes ventriculares, y drogas vasoactivas; aunque un mayor número de pacientes en el grupo de SSH precisó coma barbitúrico. Además, la mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes que recibieron SSH tras clasificar a los pacientes según grupos de edad, mecanismo, GCS, lesión por TC, y sodio sérico inicial. Los autores concluyen que la perfusión continua podría no ser el método ideal para administrar las SSH y recomiendan que su administración en bolus sea estudiada en el futuro.

Khanna y col. también administraron una perfusión continua de SSH al 3% en niños con un TCE e HIC refractaria al tratamiento convencional; sin embargo, continuamente aumentaron los niveles de sodio sérico para controlar la PIC (181). No definieron un valor máximo de sodio sérico, y el valor medio de sodio sérico fue de 170 mEq/l. Se observó una relación inversa entre el sodio sérico y la PIC; además, el aumento del sodio sérico se asoció con un mejor control de la PIC y una menor necesidad de otras terapias para el control de la PIC. En general los resultados fueron muy buenos, y no se apreciaron efectos secundarios. Únicamente se incluyeron a 10 pacientes y no se utilizaron casos control. Este mismo grupo, revisó de forma retrospectiva a 68 pacientes en los que se había administrado una perfusión continua de SSH al 3% para controlar la PIC y observó que, a pesar de fallar otros tratamientos, la PIC se controló bien (300). Solamente murieron 3 pacientes por HIC refractaria, lo que es menos de lo esperado dada la severidad de sus lesiones.



**Estudios clínicos randomizados.** Actualmente, existen escasos estudios clínicos randomizados que evalúen los efectos de las SSH. Gemma y col. en un estudio prospectivo y randomizado compararon la administración de 2,5 ml/kg de manitol al 20 % o de SSH al 7,5% en pacientes sometidos a una intervención neuroquirúrgica supratentorial electiva (116). Ambos fármacos produjeron un efecto similar sobre la presión del LCR lumbar y la morfología del volumen cerebral. Debido a que las soluciones no eran equiosmolares, no se pudieron hacer conclusiones definitivas. Shackford y col. estudiaron el efecto de una infusión continua de SSH sobre la PIC y el resultado en pacientes con un TCE e inestabilidad hemodinámica (384). Treinta y cuatro pacientes recibieron SSH al 1,6% o Ringer Lactato en cada episodio de inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica < 90 mmHg o diuresis < 0,5 ml/kg) ocurrido en la reanimación inicial, intervención quirúrgica o durante los 5 primeros días de su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. La cantidad de líquido fue la necesaria para restaurar la estabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica > 90 mmHg o diuresis > 0,5 ml/kg). La fluidoterapia de mantenimiento se realizó con CNa al 0,9% (en el grupo de SSH) y CNa al 0,45% (en el grupo Ringer Lactato) a razón de 15 ml/kg/día. Aunque la PIC previa a la administración de la solución fue significativamente más alta en el grupo que recibió SSH, la PIC y la presión de perfusión cerebral durante el estudio fueron similares en ambos grupos. Los pacientes que recibieron SSH precisaron más intervenciones que el grupo de pacientes tratado con Ringer Lactato. En este estudio no pudieron obtenerse conclusiones definitivas debido a que el grupo de pacientes que recibió SSH presentó un GCS inicial más bajo y una PIC máxima inicial media más alta. Por último, Simma y col., en un estudio prospectivo y randomizado, compararon la perfusión de SSH al 1,7% con la de Ringer Lactato durante las primeras 72 horas tras el accidente en niños con un TCE grave (398). Observaron que aquellos pacientes que habían recibido SSH presentaron una PIC más baja y requirieron menos intervenciones para mantener una PIC < 15 mmHg. Estos pacientes también necesitaron menos líquidos para mantener la presión arterial, presentaron una menor incidencia de distress respiratorio y precisaron ventilación mecánica menos tiempo. La supervivencia fue mejor en el grupo que recibió SSH, aunque el índice de supervivencia global de 94% para toda la cohorte fue relativamente alto. En

ambos grupos se observó una relación inversa entre el sodio sérico y la PIC; curiosamente, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el sodio sérico.

## **9.5 Estudios clínicos que administran SSH en la reanimación**

El TCE a menudo tiene lugar en el contexto de un politraumatismo y puede acompañarse de un shock hemorrágico. El cerebro lesionado es extremadamente susceptible a lesiones isquémicas por hipoperfusión, y la hipotensión o hipoxia producen lesiones en áreas distantes a la lesión primaria. La expansión volémica mejora el flujo sanguíneo a estas áreas frecuentemente situadas en las zonas limítrofes entre la arteria cerebral anterior, media y posterior. Sin embargo, la expansión volémica agresiva en la fase aguda de un traumatismo puede producir edema cerebral. Como ha sido comentado anteriormente, estudios animales han demostrado que la administración de pequeños volúmenes de SSH aumentan la PAM sin producir un aumento de la PIC (25,391,426).

Vassar y col. fueron pioneros en el estudio de las SSH en la reanimación prehospitalaria, utilizaron la asociación SSH/dextranos para aumentar sus efectos hemodinámicos (200,402,442,443). Veinte pacientes traumáticos transportados por helicóptero fueron randomizados para recibir 250 ml de SSH 7,5%/dextrano 4,2% ó 250 ml de Ringer Lactato, posteriormente se les administró una perfusión de Ringer Lactato para mantener una presión arterial sistólica  $\geq 100$  mmHg (151). Observaron un aumento estadísticamente significativo de la presión arterial sistólica y de la supervivencia en los pacientes que habían recibido SSH. Aunque el tamaño de la muestra de este estudio es pequeño, y el grupo de pacientes que recibió Ringer Lactato tuvo una incidencia más elevada de TCE severo, es uno de los primeros estudios que en un marco clínico demuestra la eficacia de las SSH para aumentar la presión arterial sistólica. Posteriormente, este mismo grupo estudió prospectivamente a 166 pacientes traumáticos usando el mismo protocolo, y de

nuevo observó valores más altos de la presión arterial sistólica con pequeños volúmenes de SSH (442). El aumento de la supervivencia en todo el grupo de enfermos que habían recibido SSH no alcanzó significancia estadística aunque fue estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con un TCE. No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a la severidad de la lesión.

Más tarde, Vassar y col. observaron el efecto sobre la presión arterial sistólica al comparar la administración de 250 ml de SSH al 7,5%, SSH al 7,5%/dextrano al 6% o suero fisiológico en pacientes traumáticos, de nuevo ésta aumentó más en el grupo SSH (443). Aunque no observaron diferencias significativas en la supervivencia, los grupos que recibieron SSH presentaron una puntuación más alta en el Injury Severity Score, una mayor incidencia de hipotensión y de lesiones vitales, y un GCS más bajo. La supervivencia en los pacientes que recibieron SSH fue significativamente mayor que la establecida por la severidad de la lesión según el Estudio del Resultado del Trauma Mayor. La asociación de dextrano no aumentó la supervivencia con respecto a la administración de sólo SSH. El mismo grupo realizó un estudio multicéntrico para comparar el SSH al 7,5%, SSH al 7,5%/dextrano al 6%, SSH al 7,5%/ dextrano al 12%, y Ringer Lactato (250 ml de cada uno) en pacientes traumáticos hipotensos observando un aumento de la presión arterial sistólica en el grupo que había recibido SSH (440). No hubo diferencias en la supervivencia global; sin embargo, la supervivencia fue significativamente mayor de la esperada en los pacientes que recibieron SSH pero no en los que recibieron Ringer Lactato. Además, el análisis del subgrupo de pacientes con un GCS inicial  $\leq 8$  reveló una mejoría significativa en la supervivencia a la llegada al hospital con la administración de las SSH. Los dextranos, otra vez no aportaron ningún beneficio adicional con respecto a las SSH solas.

Estos estudios son difíciles de interpretar debido a los incongruentes regímenes de SSH utilizados, a los fluidos administrados en el grupo control con los que se comparan las SSH, al pequeño tamaño de las muestras, el sombrío resultado de los pacientes con un TCE grave y a otras variables confusas tales como la presencia de un politraumatismo (440,442,443,448). Wade y col. realizaron una

meta-análisis utilizando estos estudios para evaluar el efecto de las SSH/dextrano en pacientes con un TCE y presión arterial sistólica  $\leq 90$  mmHg (448). Las medidas de resultado principales fueron la supervivencia a las 24 horas y la supervivencia a la llegada del hospital, ambas fueron mayores en los pacientes que recibieron SSH/dextrano, con una  $p$  de 0,08. Tras ajustar para las variables confusas, la mayor supervivencia con las SSH/dextrano llegó a ser estadísticamente significativa.

## 9.6 Efectos secundarios

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración de SSH pueden clasificarse en neurológicas y sistémicas (441), **Tabla 8**.

<b>Sistema Nervioso Central</b>
Descenso del nivel de conciencia
Convulsiones
Mielinolisis central pontina
Hemorragia subdural e intraparenquimatosa
Edema cerebral de "rebote"
<b>Sistémicas</b>
Hiperosmolaridad
Hipernatremia
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipopotasemia
Acidosis hiperclorémica
Coagulopatía
Flebitis
Insuficiencia renal

**Tabla 8. Potenciales efectos secundarios de la administración intravenosa de SSH.**

**Complicaciones neurológicas.** Cambios bruscos de la osmolalidad sérica y de las concentraciones de sodio pueden provocar convulsiones y coma (368). En niños y en gatos tras cambios bruscos de sodio sérico se ha observado hemorragia subdural e intracerebral (106). Por otra parte, la corrección rápida de una

hiponatremia preexistente se ha asociado a una mielinolisis central pontina (441). Ésta se produce sobre todo cuando se corrige de forma rápida una hiponatremia subaguda o crónica, por lo tanto se recomienda evitar cambios en el sodio sérico mayores de 10 a 20 mEq/l/día (410). Bolus de SSH/dextrano de hasta 5 veces la dosis terapéutica en humanos han sido seguras en animales, con solamente un ligero cambio transitorio en el comportamiento sin evidencia de destrucción de la sustancia blanca profunda (200). Estudios clínicos en los que se han utilizado las SSH para el control de la PIC, generalmente han evitado un aumento extremadamente rápido del sodio sérico, sin observar el síndrome de desmielinización (319,398,418,419). En teoría, la administración repetida o prolongada de SSH puede dar lugar a una extravasación de sodio en las regiones donde la BHE está lesionada, lo cual podría empeorar el edema cerebral al revertirse el gradiente osmótico. El edema cerebral de “rebote” fue descrito en dos pacientes con un edema cerebral secundario a una hemorragia intracraneal no traumática que recibieron una perfusión continua de acetato/salino al 3% (318). Aunque haya sido informado de forma anecdótica, parece que la administración de las SSH en bolus es preferible a la perfusión continua.

**Complicaciones sistémicas.** En pacientes con una disfunción cardíaca la rápida expansión volémica puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva (319). Por otra parte, la administración de grandes volúmenes de SSH sin la administración concomitante de potasio (385) o de acetato (319,418) puede producir hipopotasemia y acidosis hiperclorémica. Por lo tanto, la concentración de potasio sérica debe ser monitorizada y el potasio reemplazado de forma agresiva. El alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada junto a un descenso de la agregabilidad plaquetaria pueden conducir a complicaciones por sangrado (116). Esto se observa cuando más del 10 % del volumen plasmático es reemplazado por SSH. Por otra parte, se ha descrito que el rápido restablecimiento de la presión arterial junto a la hiperosmolalidad, podría teóricamente precipitar en el cerebro lesionado una hemorragia intracraneal y potenciar el resangrado. Un estudio prospectivo realizado en 106 pacientes politraumáticos con una presión arterial sistólica inferior a 80 mmHg, diseñado con

la finalidad de detectar riesgos potenciales de la administración de CIna al 7,5%, no evidenció efectos secundarios importantes (441). Aunque las SSH pueden ser administradas tanto por vía central como por vía periférica, debido a su hipertoncicidad, si es posible, deben administrarse a través de catéteres venosos centrales para evitar flebitis en el lugar de inyección (418,319,368,441).

Se ha observado que la administración rápida de SSH puede producir una hipotensión transitoria (182,331). Ésta podría ser secundaria a un descenso de las resistencias vasculares sistémicas (182,331) o a un reflejo vagal (37). Sin embargo, esta hipotensión es transitoria y es seguida por un aumento de la PAM y de la contractilidad cardíaca (182). En un estudio no randomizado con casos control retrospectivos en pacientes quemados, hubo una mayor incidencia de insuficiencia renal y mortalidad cuando la reanimación se realizó con SSH que cuando se realizó con Ringer Lactato (156). Estos hallazgos no han sido corroborados por otros autores que han utilizado SSH en pacientes con shock hemorrágico y lesión cerebral.

Basándonos en la literatura, la administración controlada de SSH con el fin de aumentar de forma moderada la concentración sérica de sodio, para el tratamiento del edema cerebral y la PIC elevada, en humanos no ha mostrado ser perjudicial.

## **9.7 Posibles aplicaciones terapéuticas futuras**

Ante la presencia de datos preliminares, el uso de las SSH debería desarrollarse en el ámbito clínico. Los datos actuales no son concluyentes para recomendar su uso rutinario en la clínica. No obstante, la familiaridad con las posibles aplicaciones es importante de cara a diseñar estudios clínicos futuros. Además, la utilización de las SSH puede estar justificada en situaciones vitales tales como la HIC resistente al tratamiento convencional.

**Reanimación volémica en pacientes con shock hemorrágico y TCE.** La administración de un bolus de 250 ml de SSH al 7,5% reduce la PIC elevada y mejora la presión arterial en pacientes con shock hemorrágico y TCE. En pacientes con una masa cerebral preexistente, el rápido descenso de la PIC durante la reanimación puede comprometer la PPC o producir lesión mecánica por herniación transtentorial.

**Tratamiento de la hipertensión intracraneal refractaria al tratamiento estándar.**

La administración de SSH a diferentes concentraciones, volúmenes y velocidades de perfusión han sido capaces de disminuir la HIC refractaria al tratamiento estándar (145,367,418,464). Este efecto es importante en situaciones en donde existe riesgo de herniación transtentorial o compromiso de la PPC. Los SSH pueden ser un tratamiento alternativo o adjunto a otros tratamientos agresivos tales como la cirugía descompresiva y la hipotermia.

**Utilización en procedimientos neuroquirúrgicos.** Las SSH a relativa baja concentración (CINa 3%) durante procedimientos neuroquirúrgicos, a bolus de 250 - 500 ml, ayudan a disminuir el volumen cerebral y a mantener una volemia intravascular. Las SSH pueden utilizarse intraoperatoriamente como una alternativa al manitol o junto a él. Aunque las SSH son buenos expansores volémicos, también tienen un efecto diurético y natriurético. Por lo tanto, postoperatoriamente el balance hídrico debe ser cuidadosamente calculado.

**Reanimación del traumatismo medular agudo.** Durante la fase de shock medular, debido a la pérdida del tono simpático, puede tener lugar una hipotensión marcada atribuible a la reducción de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares e índice cardíaco (319). La reanimación con volúmenes pequeños de SSH junto a drogas vasopresoras es una alternativa para mantener una presión arterial sistémica adecuada y la perfusión de la médula espinal durante el shock neurogénico, reduciendo el riesgo de sobrecarga hídrica. La sobrecarga hídrica normalmente se observa cuando la capacidad intravascular disminuye con la vasoconstricción y la hipertensión sustituye a la vasodilatación (fase de shock

medular) causado por la actividad hiperrefléxica en los tractos simpáticos. Estos cambios pueden ser observados ya a los 5 días de la lesión. Datos preliminares también sugirieron que los SSH pueden mejorar la perfusión local y la función en el segmento lesionado de la médula espinal.

**Fluidoterapia de mantenimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.**

Resultados preliminares sugieren que la perfusión de SSH puede reducir la necesidad de otros tratamientos estándar para el tratamiento de la HIC en pacientes con lesión cerebral (319,384). La perfusión de SSH puede ser utilizada como fluidoterapia estándar en la Unidad de Cuidados Intensivos una vez que la duración óptima de la perfusión y el riesgo del fenómeno de "rebote" estén claramente definidos.



### **III. HIPÓTESIS DE ESTA TESIS Y OBJETIVO**

---

### III. HIPÓTESIS DE ESTA TESIS Y OBJETIVOS

Este trabajo está dirigido a estudiar los efectos que produce el SSH 7,2% (solución salina hipertónica al 7,2%) sobre la PIC, hemodinámica sistémica y cerebral en pacientes con TCE (traumatismo craneoencefálico) grave o moderado y PIC (presión intracraneal) mayor de 15 mmHg durante la fase aguda, así como intentar explicar los mecanismos por los cuales estos efectos tienen lugar.

En pacientes con TCE grave es de suma importancia el conocimiento del grado de reactividad cerebrovascular puesto que la eficacia de la mayoría de medidas terapéuticas dirigidas a tratar la hipertensión intracraneal (hiperventilación, osmotherapia, barbitúricos...) va a depender de la preservación de la actividad vasomotora. Por otra parte, en un elevado porcentaje de estos pacientes la autorregulación cerebral (ARC) se halla alterada/abolida, quedando el FSC (flujo sanguíneo cerebral) “a merced” de los cambios acaecidos en la circulación sistémica. Por lo tanto, los efectos producidos por las SSH (soluciones salinas hipertónicas) sobre la PIC y la hemodinámica cerebral estarán influenciadas por el estado de ARC del enfermo y por los cambios que, estas soluciones, produzcan en la hemodinámica sistémica.

Clásicamente, se ha defendido la teoría de que las sustancias osmóticas reducen la PIC a través de un mecanismo osmótico, es decir, extrayendo agua del espacio intra y extracelular cerebral a través del establecimiento de un gradiente osmótico entre el espacio intravascular y las áreas cerebrales con barrera hematoencefálica (BHE) intacta. Recientemente, se ha sugerido que estas sustancias reducirían la PIC a través de una vasoconstricción cerebral en respuesta a mecanismos hemodinámicos.

A partir de estas observaciones, la **hipótesis de trabajo** que la presente Tesis Doctoral pretende refutar o validar es que la administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% durante 15 minutos reduce la PIC a través de un mecanismo osmótico y aumenta el FSC sin disminuir la presión arterial media (PAM) ni el volumen intravascular en un grupo homogéneo de pacientes con un TCE y una PIC

mayor o igual a 15 mmHg mantenida más de 10 minutos durante las primeras 72 horas de evolución. Ello implicaría que la SSH al 7,2% podría formar parte del tratamiento estándar de la hipertensión intracraneal en pacientes con un TCE. Por último, el conocimiento del estado de ARC en estos pacientes nos permitiría pronosticar en cuales de ellos la administración del SSH 7,2% resultaría más efectiva.

Aparte de verificar o refutar esta hipótesis principal se han planteado los siguientes objetivos:

1. **Describir los efectos de la administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% sobre la PIC, presión de perfusión cerebral (PPC) y el FSC** estimado a partir de las diferencias arterioyugulares de oxígeno en un grupo homogéneo de pacientes con traumatismo craneoencefálico de menos de 72 horas de evolución y con una presión intracraneal superior a 15 mmHg mantenida más de 10 minutos.
2. **Describir los efectos de la administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% sobre la hemodinámica sistémica** en el mismo grupo de pacientes.
3. **Correlacionar los cambios producidos en la PIC con los cambios producidos en el hematocrito, sodio sérico y la osmolalidad plasmática tras la administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2%.**
4. **Determinar la incidencia de alteraciones de la reactividad al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y de la ARC** en este grupo de pacientes, a partir de cambios relativos en las diferencias arterioyugulares de oxígeno, al modificar la presión arterial de CO<sub>2</sub> y la PAM respectivamente.
5. **Detectar posibles efectos secundarios asociados a la administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2%,** mediante la monitorización exhaustiva de parámetros hemodinámicos y bioquímicos.

El conocimiento de los efectos de las SSH al 7,2% sobre la PIC, la hemodinámica sistémica y cerebral así como del mecanismo o mecanismos por los cuales reduce la PIC nos permitirá racionalizar su uso en pacientes con TCE y PIC aumentada introduciendo un nuevo elemento terapéutico, que aunque parece ser efectivo no ha sido estudiado con detalle.

## **IV. MATERIAL CLÍNICO Y MÉTODOS**

---

# **MATERIAL CLÍNICO Y MÉTODOS**

## **Selección de pacientes**

1. Criterios de inclusión
2. Criterios de exclusión

## **Protocolo terapéutico rutinario en el TCE**

1. Medidas generales
2. Tratamiento de la Hipertensión Intracraneal
  - 2.1 Bloqueo neuromuscular
  - 2.2 Evacuación de LCR
  - 2.3 Hiperventilación optimizada
  - 2.4 Soluciones hipertónicas
  - 2.5 Coma barbitúrico
  - 2.6 Craniectomía descompresiva

## **Estudio mediante Tomografía Computada cerebral**

## **Monitorización de los pacientes**

1. Medición de la presión intracraneal
2. Monitorización de la hemodinámica sistémica
  - 2.1 Electrocardiograma
  - 2.2 Saturación arterial de oxígeno
  - 2.3 Presión espirada de dióxido de carbono
  - 2.4 Presión arterial directa
  - 2.5 Medición de las presiones por cateterismo derecho
3. Determinación de la osmolalidad y electrolitos
4. Monitorización de la hemodinámica cerebral
  - 4.1 Monitorización de la saturación de la oxihemoglobina en el bulbo de la vena yugular interna ( $SjO_2$ )
  - 4.2 Diferencias arterioyugulares de oxígeno ( $AVDO_2$ )

### **Método de cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación**

1. Cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub>
2. Test de la autorregulación

### **Administración del fármaco y recogida de datos**

1. Preparación del SSH 7,2%
2. Dosis y administración del fármaco
3. Protocolo de recogida de datos

### **Metodología en la evaluación de los resultados neurológicos. Escala de resultados de Glasgow (GOS)**

### **Programas informáticos y cálculos estadísticos utilizados**

1. Programas informáticos
2. Cálculo del tamaño de la muestra
3. Métodos estadísticos

## **Selección de pacientes**

Tras la correspondiente aprobación institucional del proyecto de investigación por el Comité Ético de Investigación Clínica de los Hospitales Vall d'Hebron (HVH) de Barcelona, con el número PR(TR)119/96, el estudio clínico fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología del Hospital de Traumatología (HVH) durante el periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 1996 y Noviembre de 1997.

### **1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron de forma prospectiva 20 pacientes ingresados en dicha Unidad con el diagnóstico de TCE grave o moderado (puntuación inferior o igual a 13 en la escala de Coma de Glasgow) y PIC mayor o igual a 15 mmHg mantenida más de 10 minutos durante las primeras 72 horas tras el accidente. La escala de Coma de Glasgow se obtuvo siempre después de la reanimación del paciente y previamente a la administración de fármacos con acción sobre el SNC.

### **2. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 70 años.
- Test urinario de embarazo positivo.
- Criterios electroencefalográficos de muerte cerebral.
- Osmolalidad sérica "medida" mayor de 320 mOsm/kg.
- Sodio sérico mayor de 155 mmol/l.
- Acidosis metabólica hiperclorémica.
- Pacientes que habían recibido manitol o SSH en algún momento dentro de las cuatro horas previas al estudio y habían mostrado buena respuesta.
- Pacientes que habían recibido vasopresina durante las 8 horas previas al estudio.

- Tratamiento con barbitúricos.
- Enfermedad cardíaca, hepática o renal conocida.

Además la administración del SSH 7,2% se interrumpía si durante su administración la PIC aumentaba más de 5 mmHg o aparecían signos de inestabilidad hemodinámica definida por la aparición de alteraciones electrocardiográficas, descenso brusco de la PAM mayor de 10 mmHg o aumento de la frecuencia cardíaca mayor del 20 % respecto a la basal.

## **Protocolo terapéutico rutinario en el TCE**

La reanimación rápida y efectiva del paciente, la evacuación precoz de las lesiones ocupantes de espacio mayores de 25 cc, así como la prevención de las lesiones secundarias son los objetivos del tratamiento de todo TCE.

El tratamiento en estos enfermos está dirigido a mantener una adecuada presión de perfusión cerebral mediante el mantenimiento de una adecuada hemodinámica sistémica y control de la PIC, contribuyendo de esta forma a evitar la aparición de lesiones secundarias que agravarían el pronóstico final de estos pacientes.

En este apartado se expone el protocolo de tratamiento de pacientes con TCE, vigente en la Unidad de Cuidados Intensivos en el momento en que se realizó el estudio, **Figura 1**. En este protocolo debemos diferenciar entre dos tipos de medidas terapéuticas: medidas generales y medidas específicas para el tratamiento de la HIC.



## 1. Medidas generales

De forma precoz, se inician siempre un conjunto de medidas encaminadas a conseguir una oxigenación y estabilidad hemodinámica óptima, un adecuado aporte de nutrientes y a evitar todos aquellos factores que pueden aumentar la PIC (hipo o hipertensión arterial, hipercapnia, hipoxemia, hipertermia, hiponatremia, hipoproteinemia, dolor, mala adaptación al respirador, posición inadecuada del paciente, crisis comiciales, etc).

Todos los pacientes son sedados (nivel 6 en la escala de Ramsay (93)) y analgesiados mediante una infusión continua de midazolam (Dormicum<sup>TM</sup>, Roche) ( $0,02 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) y de cloruro mórfico ( $1\text{-}3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Bolus adicionales de midazolam y cloruro mórfico se administran antes de realizar maniobras que puedan aumentar la PIC tales como el aspirado traqueal.

Los pacientes son intubados y ventilados mecánicamente para asegurar una oxigenación óptima ( $\text{PaO}_2$  por encima de 70 mmHg), y una  $\text{PaCO}_2$  mayor de 35 mmHg. En los casos en que sea necesario se utiliza PEEP (presión positiva de fin de espiración).

Los pacientes se mantuvieron normovolémicos (PCPC 14-16 mmHg o PCV 10-12 mmHg). Como fluidoterapia de mantenimiento se administra ClNa al 0,9% (Solución salina fisiológica, Laboratorios Grifols SA) ya que por su carga osmótica ( $304 \text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}\text{H}_2\text{O}$ ) es el cristalóide de elección en el paciente neurotraumático (133,329). Cuando fue necesario aumentar el volumen plasmático se administra albúmina al 4%, preparada a partir de albúmina al 20% (Albúmina Humana al 20%, Laboratorios Grilols SA) y ClNa al 0,9%, o hidroxietilalmidón de peso molecular medio (Elohes<sup>®</sup> 6%, Fresenius, Bad Homburg, Alemania), ya que son los coloides de elección en este tipo de enfermos (133,329). Cuando la hemoglobina (Hb) es inferior a 10 g/dl se administran concentrados de hematíes.

Si el paciente a pesar de estar normovolémico mantiene una presión arterial media menor de 80 mmHg o una PPC menor de 70 mmHg, se inicia la administración de drogas inotrópicas. Las primeras drogas de elección son la perfusión continua de fenilefrina (Neosynephrine<sup>TM</sup>, Sanofi-Winthrop, Bruselas, Bélgica) a dosis bajas ( $0,15-0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) y el clorhidrato de dopamina (Dopamina<sup>TM</sup>, Laboratorios Grifols SA) a dosis  $\beta$ -adrenérgicas ( $1 \text{ a } 3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Si a pesar de ello, la PAM o PPC son inadecuadas, se inicia generalmente la perfusión de Noradrenalina (Levophed<sup>®</sup>, Abbott) a dosis bajas ( $2-4 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Si el paciente presenta hipertensión arterial (TAS > 160 mmHg y/o TAD > 130 mmHg), no atribuible a una deficiente sedoanalgesia o HIC, se administra Labetalol (Trandate<sup>®</sup>, Grupo Glaxo Wellcome).

La cabeza se mantiene siempre en posición neutra para evitar la compresión de las venas yugulares y elevada unos 30° sobre el plano horizontal para promover el drenaje venoso cerebral.

En estos pacientes, en general, se administra nutrición enteral (Precitene Hiperproteico<sup>®</sup>, Novartis Consumer Health SA) que se inicia de forma progresiva dentro las primeras 24-36 horas tras el accidente hasta alcanzar las necesidades calórico-proteicas requeridas por el paciente según su estado catabólico. Sólo en aquellos pacientes con un traumatismo abdominal o en aquellos que no toleran la nutrición enteral dentro de los primeros 3-4 días tras el accidente, se inicia nutrición parenteral (16 g N2, 250 g glucosa, 100 g lípidos (LCT), con electrolitos y vitaminas u oligoelementos), preparada por el Servicio de Farmacia del Hospital de Traumatología, a razón de  $2000 \text{ ml}\cdot 24\text{h}^{-1}$ . Con el fin de mantener una normoglucemia, el aporte de glucosa es inferior al 35% de la energía total requerida. Las determinaciones de glucemia se realizan cada seis horas (Glucocard Memory, A. Menarini S.R.L. Diagnostic Division, Florencia) y en los casos en los que ésta está por

encima de 200 mg/dl se administra insulina. Está demostrado que en el TCE, la hiperglucemia está asociada con un peor resultado neurológico (212).

## **2. Tratamiento de la Hipertensión Intracraneal**

En nuestro estudio se inician medidas para el control de la HIC cuando, a pesar de la correcta aplicación de las medidas anteriores la PIC es mayor o igual a los 15 mmHg durante más de 10 minutos o aparecen ondas A o B de Lundberg, habiéndose descartado nuevas lesiones ocupantes de espacio que requirieran tratamiento quirúrgico. El protocolo rutinario para el tratamiento de la HIC es aplicado de forma escalonada, **Figura 1**.

### **2.1 Bloqueo neuromuscular**

Es la primera medida adoptada en todos los pacientes. Se realiza mediante la administración de vecuronio (Norcuron<sup>TM</sup>, Organon), tras la administración de un bolus de  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , se inicia una perfusión a razón de  $0,08 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ .

### **2.2 Evacuación de LCR**

Si la medida anterior no es efectiva y el paciente es portador de un drenaje ventricular, se procede a evacuar LCR de forma controlada. El drenaje es abierto durante 2 minutos, si la PIC no disminuye o aumenta reabríamos el drenaje durante 2 minutos más. Cuando su apertura es necesaria más de cuatro veces en una hora, o si la PIC permanece elevada se aplica otra medida de las descritas a continuación, para reducirla.

### 2.3 Hiperventilación optimizada

La hiperventilación (HV) se ha convertido en uno de los pilares fundamentales para tratar la HIC. El mecanismo por el cual disminuye la PIC (vasoconstricción cerebral y consiguiente reducción del FSC) puede por sí mismo provocar o agravar lesiones isquémicas subyacentes. Por lo que la HV se aplica bajo control estricto de la saturación venosa de la oxihemoglobina en el bulbo yugular ( $SjO_2$ ) y en función de sus valores (HV optimizada). Según los valores de  $SjO_2$ , podemos distinguir tres situaciones:

1.  $SjO_2 > 70\%$ : estos valores pueden reflejar una hiperemia (aumento FSC) o la existencia de un infarto subyacente (no hay consumo de  $O_2$  en la zona infartada). En aquellos pacientes con una  $SjO_2 > 70\%$  en los que se había descartado la existencia de isquemia o infarto cerebral, a través del cálculo de las diferencias arterioyugulares de lactatos (AVDL) de la sangre venosa obtenida a nivel del bulbo de la yugular, se aplicó HV moderada ( $PaCO_2$  30-35 mmHg). Mientras que en aquellos pacientes con  $SjO_2 > 70\%$  portadores de una lesión de infarto/isquemia (Índice Lactato Oxígeno  $\geq 0,08$ ), se administran preferentemente soluciones hipertónicas.
2.  $SjO_2 \leq 55\%$ : refleja una situación de riesgo de isquemia cerebral, por lo que a estos pacientes se les mantiene en normocapnia y se les administran soluciones hipertónicas.
3.  $SjO_2$  55-70%: refleja una situación de adecuado FSC, en estos casos, las soluciones hipertónicas son la siguiente medida a aplicar y en caso de no obtener respuesta, el paciente es hiperventilado.

## 2.4 Soluciones hipertónicas

El objetivo de la administración de estas soluciones no es deshidratar al paciente. La hipovolemia puede dar lugar a hipotensión arterial y descenso de la PPC, pudiendo ocasionar en las áreas cerebrales con autorregulación alterada/abolida descenso del FSC con el consiguiente riesgo de isquemia. En áreas cerebrales con autorregulación preservada, la hipovolemia (con o sin hipotensión arterial) provoca una vasodilatación refleja que aumenta el FSC y por tanto la PIC (133). Por lo tanto, nuestro objetivo es mantener un estado euvolémico, aumentar la osmolalidad (300-310 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) y el sodio sérico (145-155 mEq/l).

Debido a que la administración de estas soluciones puede producir alteraciones electrolíticas, se realizan determinaciones de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y de la osmolalidad sérica "medida", como mínimo cada 24 horas y cada 6 horas si las soluciones hipertónicas se administran repetidamente. Estas soluciones no son administradas si la osmolalidad plasmática es mayor de 320 mOsm·kg<sup>-1</sup> ya que osmolalidades mayores son peligrosas para todos los tejidos y en particular para los túbulos renales y las células nerviosas.

Su administración se interrumpe cuando aparece el denominado efecto "rebote" sobre la PIC, inestabilidad HMDCA, empeoramiento de la función renal, insuficiencia cardíaca, congestión pulmonar o si aparecen reacciones de hipersensibilidad.

**Manitol:** A pesar de los muchos estudios realizados, actualmente todavía no existen protocolos definidos acerca de su utilización óptima. Las dosis que han demostrado reducir de forma efectiva la PIC oscilan entre los 0,25-1 g·kg<sup>-1</sup>. Actualmente, se recomienda que su administración se haga en bolus ya que se ha observado una inversión del gradiente osmótico cuando el manitol permanece en la circulación de forma prolongada como ocurre cuando es administrado en perfusión continua.

La administración de manitol se realiza en bolus y según la respuesta de la PIC. Se diferencian tres situaciones:

1. Pacientes con riesgo de herniación cerebral:  $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  en 30 minutos.
2. Pacientes con PIC mayor de 20 mmHg sin riesgo de herniación cerebral:  $0,5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manitol en 60 minutos.
3. Pacientes con PIC mayor de 20 mmHg y signos de sobrecarga cardiocirculatoria:  $0,25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  en 60 minutos y a los 15 minutos de haber iniciado su infusión se administra  $0,1 - 1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de furosemida.

La dosis máxima diaria de  $6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  no es sobrepasada ya que por encima de esta cifra aumenta el riesgo de producir estados de hiperosmolalidad severa. También debe evitarse su administración en pacientes hipovolémicos, con insuficiencia renal en fase de anuria, descompensación hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar.

Debido a que la poliuria desencadenada por el manitol, como ya se ha mencionado anteriormente, puede originar o agravar la hipovolemia, la diuresis realizada durante las dos primeras horas tras su administración es repuesta con ClNa al 0,9%.

Para evitar el solapamiento de efectos, los pacientes que recibieron manitol dentro de las cuatro horas previas al estudio y mostraron tener una buena respuesta clínica fueron excluidos del estudio.

**Soluciones salinas hipertónicas:** Diversos investigadores han observado que la administración de SSH aumentan el volumen intravascular, disminuyen la PIC y aumentan la PPC. Nuestra experiencia de más de cuatro años de empleo es satisfactoria, logrando incluso reducir la PIC en enfermos con HIC refractaria al manitol.

Debido a que las SSH no están comercializadas, éstas son preparadas con ClNa al 20% (Cloruro Sódico 20%, Braun) y NaCl al 0,9%. En nuestro servicio las SSH son administradas a pacientes con HIC e hipovolemia o hiponatremia ( $\text{Na}^+ \leq 145 \text{ mEq}\cdot\text{l}^{-1}$ ) y en aquellos pacientes con HIC refractaria al manitol.

No son administradas en estados de hipernatremia ( $\text{Na}^+ > 155 \text{ mEq}\cdot\text{l}^{-1}$ ), hiperosmolalidad (osmolalidad  $> 320 \text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), acidosis metabólica hiperclorémica, en pacientes hipervolémicos o con enfermedad cardíaca, hepática o renal.

## 2.5 Coma barbitúrico

Cuando las medidas anteriores no son eficaces, se inicia la administración de Pentobarbital (Nembutal® Sodium Solution, Abbott) en bolus de  $5\text{-}10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en 10-30 minutos seguido de una perfusión continua a razón de  $3\text{-}5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  para mantener niveles sanguíneos de  $35\text{-}45 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  y “burst suppression” en el EEG. Diariamente se realiza un EEG, y se determina la barbituremia y la albúmina plasmática.

La administración de barbitúricos inhibe la transmisión sináptica, disminuyendo así el índice metabólico cerebral del consumo de oxígeno ( $\text{CRMO}_2$ ). En pacientes en los que el metabolismo y el FSC están acoplados, el descenso en el  $\text{CRMO}_2$  produce una vasoconstricción que reduce el FSC y consecuentemente la PIC. La no respuesta a la administración de altas dosis de barbitúricos puede ser debida a un  $\text{CRMO}_2$  reducido por el TCE que no puede reducirse más, o a un desacoplamiento entre el FSC y el  $\text{CRMO}_2$ . En esta última situación aunque el  $\text{CRMO}_2$  se reduzca, no se producirá vasoconstricción. Cabe recordar que todos los pacientes que requirieron, previo estudio, la administración de barbitúricos también fueron excluidos del estudio.

## **2.6 Craniectomía descompresiva**

En aquellos pacientes en los que el coma barbitúrico tampoco consiguió controlar la PIC, tras consentimiento familiar, se realizó una craniectomía descompresiva. Se trata de un procedimiento en el que no se evacua ningún tipo de lesión, sino lo que se intenta es descomprimir el cerebro a través de una apertura.

**El tratamiento para la HIC se interrumpe** habitualmente cuando la PIC es menor de 15 mmHg y no se registran ondas A y B de Lundberg durante 48 horas. Primero se retira el último fármaco administrado (en el caso del pentobarbital lo reducimos de forma progresiva durante 48 horas para retirarlo definitivamente al cuarto día), posteriormente se restaura la normocápnia, y por último se retira la sedación.



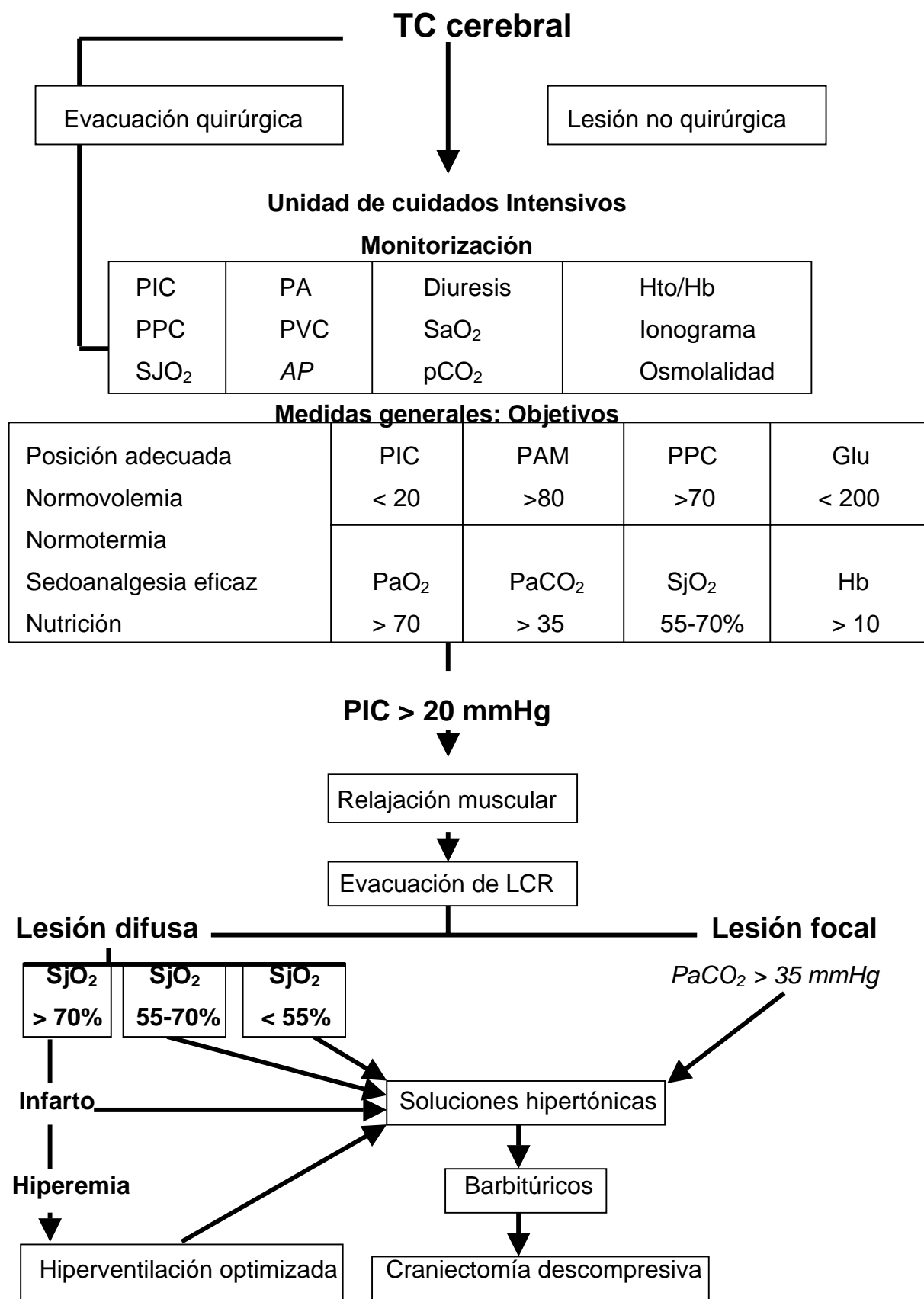


Figura 1. Algoritmo de tratamiento hospitalario del TCE grave

## **Estudio mediante Tomografía Computada cerebral**

Tras el ingreso del paciente y tan pronto como es posible se realiza una TC (tomografía computada) cerebral. Además, se practican estudios secuenciales a las 24 horas, a las 48-72 horas y siempre que exista un aumento no justificado de la PIC. En nuestro estudio, los hallazgos de la TC son categorizados de acuerdo con las definiciones del Traumatic Coma Data Bank (243), definidas en el apartado 2.3 del traumatismo craneoencefálico. Todas las TC cerebrales fueron revisadas por el mismo tomógrafo (Salvador Pedraza).

Para la obtención de la TC se ha utilizado un ELSCINT EXEL 2400. Se practicaron secciones axiales paralelas a plano órbitomeatal desde el foramen magnum hasta el peñasco con un grosor de 2,5 mm; desde el peñasco a ventrículos laterales con un grosor de 5 mm e intervalos de 5 mm y por encima de este nivel con un grosor de 20 mm e intervalos de 10 mm.

## **Monitorización de los pacientes**

En todos los casos se realizó una monitorización invasiva de la PIC, de la hemodinámica sistémica y cerebral.

### **1. Medición de la presión intracraneal**

En todos los pacientes se monitorizó la PIC tras realizar la TC cerebral y previamente a ser admitidos en la UCI. En la mayoría de casos, utilizamos un sistema de monitorización de fibra óptica, que permite realizar determinaciones de la PIC a partir de la colocación de un sensor intraparenquimatoso (110-4B, Camino, San Diego, CA) preferentemente insertado en el hemisferio cerebral donde asienta la lesión de mayor tamaño. A través de una mínima craneostomía (< 2 mm de

diámetro) a la que se fija un tornillo roscado, se introduce el sensor, de modo que la punta del mismo se sitúe aproximadamente a 1 cm de profundidad respecto de la duramadre. En algunos enfermos fueron colocados sistemas de monitorización intraventricular (110-4HM, Camino<sup>®</sup>, CA) que además de determinar la PIC permiten evacuar LCR si ésta se halla aumentada. Estos sistemas constan de un catéter que a través de una mínima craneostomía es introducido en uno de los ventrículos laterales, preferentemente, a través del lóbulo frontal no dominante. Durante la realización del estudio el drenaje se mantuvo siempre cerrado.

En ambos tipos de sensores, los catéteres se conectaron a un monitor (V420, Camino<sup>®</sup>, CA) con impresora incorporada.

## **2. Monitorización de la hemodinámica sistémica**

**2.1 Electrocardiograma:** En todos los pacientes se monitorizó de forma continua el electrocardiograma (ECG) con cinco derivaciones (Drager PM8014, Dragerwerk AG, Lubeck, Holanda), incluidas D-II y V5 que son las que proporcionan más información cuando son utilizadas simultáneamente.

**2.2 Saturación arterial de oxígeno:** Fue monitorizada (Drager PM8014, Dragerwerk AG, Lubeck, Holanda) en todos los pacientes con la colocación del dedal del pulsioxímetro (sensor y detector de luz) en un dedo de la mano. Los oxímetros de pulso combinan los principios de la oximetría y de la pletismografía para medir de forma no penetrante la saturación de oxígeno en la sangre arterial.

**2.3 Presión espirada de dióxido de carbono:** La concentración espirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) se puede usar como una medición no invasiva de la PaCO<sub>2</sub> en pacientes intubados (capnografía). En todos los pacientes fue

monitorizada de forma continua (BCI 9000, BCI International, Wisconsin, USA) para poder detectar precozmente las variaciones en la  $\text{PaCO}_2$  durante las dos horas que duró el estudio. Para obviar la variabilidad que puede existir en la diferencia entre la  $\text{PaCO}_2$  y la  $\text{ETCO}_2$  en pacientes críticos, se realizaron determinaciones periódicas de gases en sangre arterial.

**2.4 Presión arterial directa:** En todos los pacientes se monitorizó la presión arterial directa mediante canulación arterial siguiendo la técnica de Seldinger (380). Preferentemente se elige la arteria radial, tras realizar la prueba de Allen para comprobar la existencia de una circulación colateral cubital adecuada, se inserta un catéter de teflón (Leadercath™ 115, Vygon, Ecouen, Francia) al que se conecta una serie de elementos (Monitoring Kit Transpac® IV, Abbott Critical Care Systems, ) en serie:

1. Un tubo de extensión de 30 cm.
2. Una llave de tres pasos.
3. Un tubo de extensión de 122 cm
4. Una llave de tres pasos
5. El transductor que a su vez esta conectado al monitor (Drager PM8014, Dragerwerk AG, Lubeck, Holanda).
6. Un dispositivo de flujo continuo Intraflo® suministra un flujo constante de 3 ml/h de suero heparinizado (10 mg de heparina en 500 ml de suero fisiológico) conectado a una presión de 300 mmHg. Una válvula manual permite realizar una purga rápida (1 ml/seg) una vez cada hora. Entre el sistema de purgado y el

transductor se coloca una llave de tres pasos para evitar los aumentos de presión durante las purgas rápidas.

Debido a que la cabeza se mantiene elevada, el transductor se calibra a nivel del agujero de Monro para poder medir con más precisión la PPC (272). Este sistema permitió la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y media (PAM). La presión media se mide por integración electrónica del área de la onda de presión arterial y dividiéndola por la duración del ciclo cardíaco. La PPC se calculó como la PAM menos la PIC media.

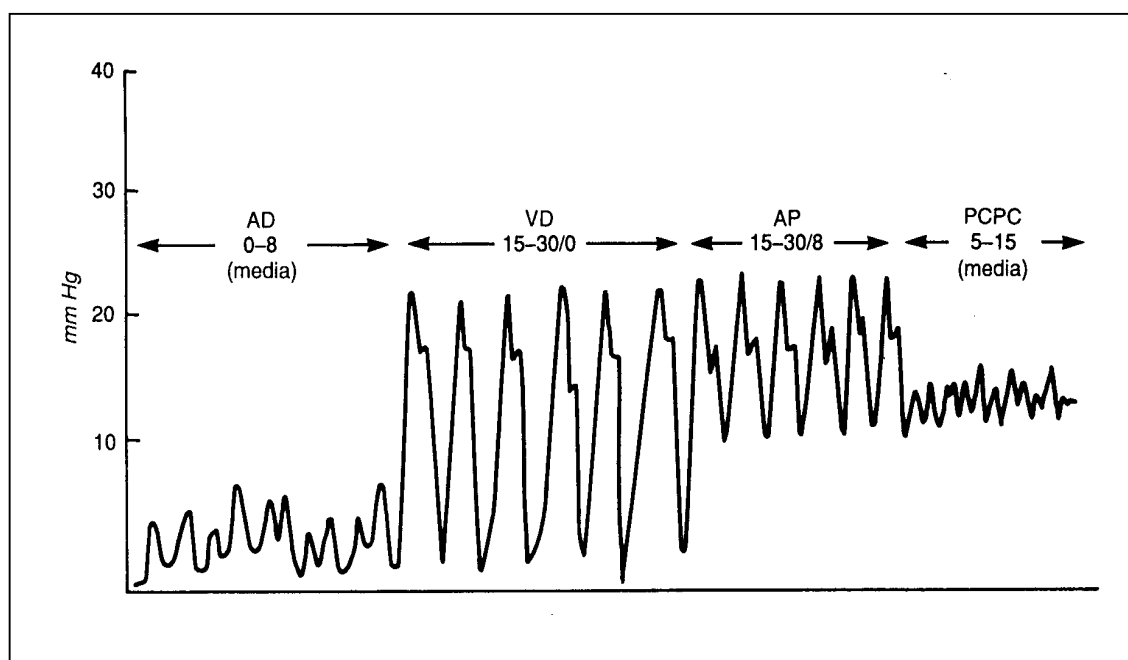
**2.5 Medición de las presiones por cateterismo derecho:** El cateterismo derecho, en la cabecera del enfermo, es una técnica que aporta una información hemodinámica muy valiosa para el conocimiento y tratamiento de los pacientes. Mientras que la monitorización de la presión venosa central (PVC) refleja la función ventricular derecha cuando no existe patología cardíaca, la cateterización de la arteria pulmonar (AP) permite obtener cálculos más precisos de la precarga ventricular izquierda. En pacientes con compromiso cardíaco y pulmonar o cuando es necesaria una información más detallada del estado cardíaco y volémico, está indicado la colocación de un catéter en la arteria pulmonar. Los catéteres fueron introducidos por vía percutánea según la técnica de Seldinger (380). Las vías de abordaje utilizadas fueron la vena subclavia derecha o izquierda, la vena yugular interna que no era utilizada para monitorizar la saturación yugular de oxígeno, o la vena basílica de la fosa antecubital. La colocación de estos catéteres siempre se realizó bajo control del electrocardiograma.

En todos los pacientes, se midió la **presión venosa central**, para ello se introdujo la punta de un catéter (Polyurethane Drum-Cartridge™ Catheter G892, Abbott Ireland, Sligo, Rep. of Ireland) en la porción intratorácica de la vena cava superior, justo por encima de la unión de ésta y la aurícula derecha. El dispositivo de medida está formado por un manómetro hidráulico (Perfusend CVP®, Sendal S.A., Cáceres,

España) que tiene una llave de tres pasos: una vía está conectada al suero fisiológico de mantenimiento, otra al enfermo y la tercera a una columna vertical fijada a lo largo de una escala graduada en centímetros y abierta al aire. Cuando se conecta esta columna al paciente, el menisco desciende y su posición final indica la presión venosa central.

Siempre que fue posible se insertó el **catéter de la arteria pulmonar**. El catéter de fibra óptica (744H7.5 F, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, CA ) se pasa a través de un introductor de luz grande (8 F, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, CA). La progresión del catéter se realiza guiándose por la morfología de las curvas de presión visualizadas en el monitor (Drager PM8014, Dragerwerk AG, Lubeck, Holanda) tras conectar la luz distal a un transductor de presión (Monitoring Kit Transpac® IV, Abbott Critical Care Systems, Irlanda). La punta del catéter es introducida hasta la vena cava superior y después en la aurícula derecha, a 15 o 20 cm del punto de inserción de la vena yugular o subclavia. La aparición de fluctuaciones del nivel de la curva de presión, en función de la ventilación, confirma la posición intratorácica del catéter. Entonces se hincha el balón con 0,8 a 1 ml para favorecer la progresión del catéter dentro del torrente sanguíneo. El catéter es introducido en el ventrículo derecho y después en la arteria pulmonar hasta obtener una curva de presión capilar pulmonar. Posteriormente, se deshincha el balón y se asegura que la morfología de la curva es la de la arteria pulmonar. En la **Figura 2** se ilustran las formas de onda de presión halladas en el curso del catéter. Ya en su lugar, el catéter de la AP genera un gran número de mediciones, **Tabla 1**. El perfil de estos parámetros hemodinámicos evalúa de una manera bastante precisa el sistema cardiovascular a la cabecera del enfermo. El gasto cardíaco fue monitorizado de forma continua por termodilución (Vigilance™, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, CA ) y las presiones fueron medidas al final de la espiración (cuando la presión que rodea los alveolos es igual a la presión atmosférica, cero de referencia). El mantenimiento del catéter se realizó mediante el purgado regular del sistema catéter-conexión con el sistema de purga Intraflo® con suero heparinizado conectado a una presión de 300 mmHg.

La posición de ambos catéteres fue siempre verificada mediante una radiografía de tórax anteroposterior tras su colocación. El cero de referencia para los dos sistemas de medida se obtuvo a nivel de la línea media axilar del tórax.



**Figura 2.** Valores de presión y formas de onda normales al avanzar el catéter de la arteria pulmonar desde la aurícula derecha (AD) a una posición en cuña en una arteria pulmonar (PCPC).

**Tabla 1.** Variables hemodinámicas derivadas de los datos de la cateterización de la arteria pulmonar

Variables	Fórmula	Valores normales
IC	$\frac{\text{Gasto cardíaco (L/min)}}{\text{SC (m}^2\text{)}}$	2,8 - 4,2 L/min/m <sup>2</sup>
VS	$\frac{\text{Gasto cardíaco (L/min)} \times 1000}{\text{Frecuencia cardíaca (latidos/min)}}$	60 - 90 mL/latido
IS	$\frac{\text{Volumen sistólico (mL/latido)}}{\text{SC (m}^2\text{)}}$	30 - 65 mL/latido/m <sup>2</sup>
ITSVD	$0,0136 (\text{PAPM} - \text{PVC}) \times \text{IS}$	5 - 10 g-m/latido/m <sup>2</sup>
ITSVI	$0,0136 (\text{PAM} - \text{PCPC}) \times \text{IS}$	45 - 60 g-m/latido/m <sup>2</sup>
IRVS	$\frac{\text{PAM} - \text{PVC} \times 80}{\text{IC}}$	1200-2500 Dinas-s-cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>
IRVP	$\frac{\text{PAPM} - \text{PCPC} \times 80}{\text{IC}}$	80 - 240 Dinas-s-cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>

Se incluyen los rangos normales para cada parámetro, junto con las fórmulas y unidades que se aplican a cada una. IC: índice cardíaco, SC: área de superficie corporal, VS: volumen sistólico, IS: índice sistólico, ITSVD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho, PAPM: presión de arteria pulmonar media, PVC: presión venosa central, ITSVI: índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, PAM: presión arterial media, PCPC: presión capilar pulmonar enclavada, IRVS: índice de resistencia vascular sistémica, IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar.



### **3. Determinación de la osmolalidad y electrolitos**

La osmolalidad sérica y urinaria fueron determinadas a través de la medida del punto de congelación (Micro-osmometer, Advanced Instruments, Needham Heights, MASS). El punto de congelación de una disolución acuosa disminuye aproximadamente 1,86 °C por cada mol de partículas disueltas. La muestra sérica fue obtenida a partir de sangre procedente de la arteria radial centrifugada a 2.700 revoluciones por minuto durante 10 minutos mientras que la muestra de orina obtenida de la sonda urinaria (Catéter Foley revestido de PTFE, Bard Limited, UK) era centrifugada a 1.500 revoluciones por minuto durante el mismo tiempo. El osmómetro precisa una muestra de 20  $\mu\text{L}$  para cada determinación. De las muestras sérica y urinarias de 3  $\mu\text{L}$  fueron utilizados para determinar el ionograma a través de un electrodo selectivo (Synchron, Beckman, Brea, CA).

### **4. Monitorización de la hemodinámica cerebral**

El tratamiento de la HIC se fundamenta en esencia en la manipulación terapéutica de los distintos volúmenes de los compartimentos intracraneales, aunque fundamentalmente, del compartimento intravascular. Por tanto, en estos pacientes va a ser fundamental la monitorización del flujo sanguíneo cerebral.

#### **4.1 Monitorización de la saturación de la oxihemoglobina en el bulbo de la vena yugular interna ( $\text{SjO}_2$ )**

La saturación venosa en el bulbo de la yugular ( $\text{SjO}_2$ ) es un método indirecto de estimación del FSC. Refleja el equilibrio existente entre el aporte y la demanda de  $\text{O}_2$  por lo que permite conocer el índice de oxigenación cerebral. Asumiendo un  $\text{CMRO}_2$  constante, las modificaciones de la  $\text{SjO}_2$  serán directamente proporcionales a las variaciones de FSC.

La medición continua de la  $SjO_2$  se basa en la técnica de la espectrofotometría de reflectancia óptica, que utiliza los distintos coeficientes de absorción de diferentes longitudes de onda de luz roja e infraroja por la hemoglobina y la oxihemoglobina, los cuales tras un tratamiento matemático son traducidos finalmente a porcentajes de saturación. Proporcionando una monitorización continua “in vivo” y en tiempo real de la saturación de la oxihemoglobina.

El catéter se colocó en todos los casos en el bulbo de la vena yugular interna homolateral a la lesión, y en el caso de lesión difusa fue colocado en el lado derecho.

Bajo estrictas condiciones de asepsia, se realizaba canalización retrógrada de la vena yugular interna siguiendo la técnica descrita por Goetting (125), según la cual el paciente se coloca en decúbito supino, con la cabeza ligeramente rotada hacia el lado opuesto a la punción. El punto de punción se localiza a nivel del cartílago cricoides, exterior a la carótida y en el ángulo superior del triángulo de Sédillot, formado por la división en Y del músculo esternocleidomastoideo y el borde superior de la clavícula. Mediante la técnica de Seldinger (380), con un introductor valvulado hemostático (6 F, Maxim Medical, TX), se introducía un catéter fibroóptico (5,5 F, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, CA) con el conector adaptado al módulo (Vigilance<sup>TM</sup>, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, CA) hasta notar sensación de tope, a 14-16 cm aproximadamente de longitud o a nivel de la tercera marca del catéter. El módulo óptico genera los impulsos de luz y trabaja como conexión entre el catéter y el ordenador, viéndose en la pantalla de este último los valores de la  $SjO_2$  y las señales de intensidad de luz. Una vez colocado el catéter, su extremo distal era conectado a un manguito presurizador con suero fisiológico heparinizado (10 mg de heparina en 500 ml de suero fisiológico) y un dispositivo de flujo (Intraflo<sup>®</sup> II, Abbott, Irlanda) que asegura un flujo de 8 gotas horarias. La válvula manual permite realizar una purga rápida (1 ml/seg). Entre el sistema de purgado y el catéter se coloca una llave de tres pasos para realizar la extracción de muestras sanguíneas y para evitar los aumentos de presión durante las purgas rápidas.

El correcto posicionamiento del catéter era comprobado de forma periódica mediante radiografías laterales cráneo cervicales, verificando la correcta posición de la punta del catéter por encima de C1 y por delante de la apófisis mastoides.

Previamente a su inserción, se realizaba una calibración in vitro del sistema de acuerdo con el método colorimétrico suministrado por el fabricante. Tras comprobar la correcta colocación de la punta del catéter y una vez obtenida una medida estable de la  $SjO_2$ , con una adecuada intensidad de luz (indicador de la calidad de señal situado en el nivel 1 ó 2), se extraía una muestra sanguínea del extremo distal del catéter (1 ml aspirando  $< 2$  ml/min) para realizar la calibración in vivo. Esta calibración era repetida cada 12 horas y siempre que la Hb cambiaba más de 1,6 g/dL, cuando el catéter se desconectaba del módulo óptico, cuando la  $SjO_2$  determinada por el sistema era  $\leq 50\%$ , y si el valor de la  $SjO_2$  analizada por un analizador automático de gases en sangre (BGM Instrumentation Laboratory 1312, Medical Europa, Milán, Italia) difería en más del 4% del valor determinado por el sistema.

#### **4.2 Diferencias arterioyugulares de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>)**

La monitorización de la hemodinámica cerebral se hizo a partir de las AVDO<sub>2</sub>. Las diferencias AVDO<sub>2</sub> constituyen un sistema indirecto de estimación del flujo sanguíneo cerebral, si se descartan aquellos pacientes en situación de isquemia-infarcto establecido mediante la determinación de la lactacidemia en sangre venosa obtenida a nivel del bulbo de la vena yugular interna (LOI  $> 0.08$ ).

**Extracción de las muestras:** Para la determinación de las diferencias arterioyugulares de oxígeno se extraían 5 ml de sangre arterial (1 ml para realizar la gasometría y 4 ml para el hemograma) y 1 ml de sangre venosa yugular (para realizar la gasometría). Las muestras siempre se extraían simultáneamente. Para la muestra destinada a la gasometría se utilizó una jeringa con heparina líquida

equilibrada en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{2+}$  a una concentración mínima de 20 U.I. por ml de capacidad (Condord Laboratories LTD, Folkestone, Kent; England). Para el hemograma se utilizaron tubos con el sistema Vacutainer que contienen EDTA-triK.

**Determinaciones bioquímicas:** Para las mediciones de la  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$  y otros parámetros del equilibrio ácido-base se utilizó un analizador automático de gases en sangre (BGM Instrumentation Laboratory 1312, Medical Europa, Milán, Italia). Los valores normales de la  $\text{SaO}_2$  y de la  $\text{SjO}_2$  los basamos en el estudio de Gibbs realizado en individuos sanos (120) que establece como valor medio de la  $\text{SaO}_2$   $93,9 \pm 1,0$  % (media  $\pm$  DE) y de la  $\text{SjO}_2$  de  $61,8 \pm 3,7$  %. Los valores normales de la  $\text{SjO}_2$  se han establecido entre 55% y 70%, por lo tanto, valores inferiores al 55% se consideran indicativos de isquemia cerebral y valores superiores al 70% son sugestivos de hiperemia.

Para realizar el hemograma completo se utilizó un contador hematológico totalmente automatizado que utilizaba para los recuentos celulares la tecnología clásica de Coulter (STKS-2, Coulter Corporation, Miami, FL). Se utilizaron muestras de sangre obtenida de la arteria radial anticoagulada con EDTA-triK a 1,5 mg/mL de sangre total. El sistema procesa una muestra de 100  $\mu\text{L}$  de sangre total, empleando como reactivos el "Isoton III" y el "Lise Diferencial". El contenido de hemoglobina en sangre se consideró normal cuando en el varón adulto era de 13-18 g/dl y en la mujer de 12-16 g/dl (188).

**Cálculo de las  $\text{AVDO}_2$ :** El  $\text{CMRO}_2$  puede ser calculado, a partir de la ecuación de Fick:

$$\text{CMRO}_2 = \text{FSC} \times \text{AVDO}_2.$$

Asumiendo un  $\text{CMRO}_2$  constante, las determinaciones de los cambios en las  $1/\text{AVDO}_2$  constituyen una buena estimación de los cambios globales en el FSC (216).

Las  $AVDO_2$  se obtuvieron a partir de las diferencias entre el contenido arterial y yugular de oxígeno, de acuerdo con la siguiente fórmula:  $AVDO_2 = Hb \times 1.34 \times [(SaO_2 - SjO_2)/100]$ , donde la  $SaO_2$  y  $SjO_2$  representan el porcentaje de saturación de oxihemoglobina en la sangre arterial y yugular respectivamente, Hb hace referencia al contenido arterial de hemoglobina expresado en g/dl, mientras que la constante 1,34 hace referencia al volumen de  $O_2$  (en ml) que es capaz de transportar cada gramo de Hb. El resultado vendrá expresado en porcentaje de volumen (vol%), o en  $\mu\text{moles/ml}$ , si el resultado lo multiplicamos por el factor de conversión 0,446 ( $AVDO_2 = Hb \times 1.34 \times [(SaO_2 - SjO_2)/100] \times 0,446$ ).

Una vez calculadas las  $AVDO_2$ , éstas fueron corregidas para los cambios de  $pCO_2$  (339) con respecto a los valores basales ( $AVDO_{2B}$ ), previamente a la administración del SSH. Si la diferencia de  $pCO_2$  era mayor o igual a cero se aplicaba la siguiente fórmula:  $AVDO_2 + (\text{delpabs} \times CO_2R_{ABS})$ ; y si la diferencia era menor de cero las  $AVDO_2$  eran corregidas con esta otra fórmula:  $AVDO_2 - (\text{delpabs} \times CO_2R_{ABS})$ . Donde la delpabs es la diferencia absoluta de  $pCO_2$  y  $CO_2R_{ABS}$  es la reactividad absoluta que hace referencia al cambio absoluto de las  $AVDO_2$  por mmHg de cambio en la  $pCO_2$  arterial. La reactividad absoluta se obtiene tras realizar el test de la reactividad al  $CO_2$ , y se explica en el siguiente apartado.

El FSC fue estimado a partir de las siguientes ecuaciones:

$$FSC_B = 1 / AVDO_{2B}$$

$$FSC_{COR} = 1 / AVDO_{2COR}$$

Donde las  $AVDO_{2COR}$  son las  $AVDO_2$  corregidas para los cambios de  $pCO_2$ . El valor basal del FSC calculado a partir de las  $AVDO_{2B}$  se expresó como el valor porcentual del 100%. El cálculo de los cambios porcentuales de FSC estimado a partir de las  $AVDO_2$  respecto al valor basal era realizado siguiendo la siguiente fórmula:

$$FSC (\%) = (FSC_{COR} - FSC_B / FSC_B) \times 100$$

**Patrones de FSC según las AVDO<sub>2</sub>:** Siguiendo los criterios de Kety & Schmidt (178), los enfermos fueron clasificados en tres grupos según el patrón de FSC basal estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub>:

AVDO <sub>2</sub> < 1,7    μmol/ml	FSC elevado (hiperemia)
AVDO <sub>2</sub> 1,7- 3,8 μmol/ml	FSC normal
AVDO <sub>2</sub> > 3,8    μmol/ml	FSC disminuido (isquemia)

## **Método de cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación**

En todos los enfermos, previamente a la administración de SSH al 7,2%, se procedió a valorar la reactividad al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y a efectuar el test de autorregulación.

### **1. Cálculo de la reactividad al CO<sub>2</sub>**

En todos los pacientes antes de evaluar la autorregulación cerebral se procedió a valorar la reactividad al CO<sub>2</sub>. El conocimiento de la reactividad a los cambios de pCO<sub>2</sub> nos permitió corregir los cambios en el FSC debidos a variaciones espontáneas o inducidas de la pCO<sub>2</sub>. La reactividad absoluta (índice obtenido en este test) nos permitió realizar estas correcciones.

La metodología utilizada ha sido ya expuesta en otros trabajos (353,356), y se basa en la estimación de los cambios del FSC, a partir de las AVDO<sub>2</sub>, como respuesta a los cambios en la pCO<sub>2</sub>. En primer lugar se extrajo una muestra sanguínea arterial y otra yugular para determinar los valores basales de pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, Hb y SjO<sub>2</sub>, y así poder determinar la AVDO<sub>2</sub> basal (AVDO<sub>2</sub>B). En todos los casos recogimos la PIC media y la PAM que presentaba el paciente en el momento de la extracción. Seguidamente, y en función de la pCO<sub>2</sub> basal, se modificó el volumen minuto del respirador (frecuencia respiratoria o volumen corriente) para modificar la pCO<sub>2</sub> dentro del rango de normoventilación. En pacientes con una pCO<sub>2</sub> arterial basal menor de 40 mmHg, el volumen minuto era disminuido para aumentar la pCO<sub>2</sub>, y si era superior o igual, el volumen minuto era aumentado para reducirlo. A los 30 minutos, se anotó la PIC media y la PAM a la vez que se realizaba una nueva extracción de sangre arterial y yugular para calcular la AVDO<sub>2</sub> (AVDO<sub>2</sub>H).

Asumiendo que el CMRO<sub>2</sub> permanece constante durante el test, los cambios en las AVDO<sub>2</sub> reflejan cambios inversos en el FSC ( $FSC = 1/AVDO_2$ ). El FSC basal, se

consideró como el 100%. Los cambios en  $1/AVDO_2$  tras modificar la  $pCO_2$  nos permiten estimar los cambios porcentuales del FSC global (287). Para evitar la contaminación que produce la hipoxemia en el FSC, los pacientes con  $pO_2$  basales  $< 60$  mmHg fueron excluidos.

Para evaluar la reactividad al  $CO_2$  fueron calculados dos índices (80):

1. Reactividad absoluta al  $CO_2$  ( $CO_2R_{ABS}$ ): hace referencia al cambio absoluto de las  $AVDO_2$  por mmHg de cambio en la  $pCO_2$  arterial. Fue calculada por el cambio en las  $AVDO_2$  dividido por el cambio medido en la  $pCO_2$ :  $\Delta AVDO_2 / \Delta pCO_2$ . El resultado se expresa en  $\mu mol/mmHg pCO_2$ .
2. Reactividad porcentual al  $CO_2$  ( $CO_2R\%$ ): fue calculado como el porcentaje de incremento o de descenso del FSC estimado ( $1/AVDO_2$ ) por mmHg de cambio en la  $pCO_2$ . Este índice fue calculado según la siguiente ecuación:  $[(1/AVDO_{2H} - 1/AVDO_{2B}) / 1/AVDO_{2B}] \times 100$ . El porcentaje de cambio en el FSC estimado fue dividido por el  $\Delta pCO_2$  y se consideró su valor absoluto.

Para determinar si los pacientes tenían la reactividad al  $CO_2$  abolida o conservada se utilizó la  $CO_2R\%$ . En diferentes estudios, el porcentaje de cambio medio del FSC por mmHg de  $pCO_2$  en voluntarios sanos despiertos hiperventilando está entre 1,8-2,3% (178,180). El percentil 2,5 en el estudio de McHenry fue de 0,8 (252) y en el de Kety de 1,2 (178). Por lo tanto, se consideró que si la  $CO_2R\%$  era menor o igual al 1%, el paciente tenía la reactividad al dióxido de carbono alterada o abolida mientras que si era mayor al 1% la tenía preservada.

## 2. Test de autorregulación

En todos los enfermos, tras estudiar la reactividad al  $CO_2$ , se realizaba el test de autorregulación; para ello, evaluábamos la respuesta del árbol cerebrovascular a la



hipertensión arterial, para evitar el desarrollo de insultos isquémicos al inducir una hipotensión arterial.

Antes de realizar el test, los parámetros del ventilador eran modificados para obtener una  $p\text{CO}_2$  en el rango de la normoventilación (35 - 45 mmHg). Después de haber extraído una muestra sanguínea arterial y otra yugular para calcular la  $\text{AVDO}_2$  basal ( $\text{AVDO}_{2\text{B}}$ ), se iniciaba la perfusión endovenosa de fenilefrina (Neosynephrine™, Sanofi-Winthrop, Bruselas, Bélgica) 10 mg diluidos en 500 cc de suero fisiológico, hasta conseguir un aumento de aproximadamente el 25% de la PAM con respecto a la basal (359). Después de conseguir una PAM estable (a los 15 - 20 minutos de haber iniciado la infusión), se practicaba una segunda extracción para el cálculo de la  $\text{AVDO}_2$  ( $\text{AVDO}_{2\text{H}}$ ). Las  $\text{AVDO}_{2\text{H}}$  se corrigieron para los cambios espontáneos en la  $p\text{CO}_2$  producidos durante el test. A partir de estos parámetros y asumiendo un  $\text{CMRO}_2$  constante, se calculó el cambio porcentual de FSC respecto a las condiciones basales a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{AVDO}_2 = [(1/\text{AVDO}_{2\text{B}} - 1/\text{AVDO}_{2\text{H}}) / 1/\text{AVDO}_{2\text{B}}] \times 100$$

Si la autorregulación está intacta, el aumento de la presión arterial origina mínimos cambios en el FSC. Para determinar si los pacientes tenían una autorregulación preservada o alterada/abolida se siguieron los siguientes criterios (354):

- En aquellos **pacientes que no experimentaron un cambio significativo de la PIC** ( $\Delta \text{PIC media} \leq 2 \text{ mmHg}$ ) tras aumentar la PAM, se aplicaron los criterios de Enevoldsen y Jensen (97): los pacientes que presentaron un cambio en el FSC estimado menor o igual al 20% se incluyeron en el grupo de ARC preservada, mientras que aquellos que experimentaron un cambio en el FSC estimado mayor al 20% se incluyeron en el grupo de ARC alterada o abolida.
- En aquellos **pacientes en los que la PIC cambió de forma significativa** ( $\Delta \text{PIC media} > 2 \text{ mmHg}$ ) tras aumentar la PAM se utilizaron diferentes criterios.

Los pacientes pertenecientes a este segundo grupo fueron clasificados, según las variaciones que experimentó la PIC y el FSC estimado, en uno de los cuatro patrones siguientes:

Patrón 1: descenso de la PIC y aumento del FSC.

Patrón 2: aumento de la PIC y aumento del FSC.

Patrón 3: aumento de la PIC y descenso o no cambio del FSC.

Patrón 4: descenso de la PIC y descenso o no cambio del FSC.

Los pacientes que presentaron los patrones 1 y 4 fueron incluidos en el grupo de ARC preservada, mientras que los que presentaron los patrones 2 y 3 se incluyeron en el grupo de ARC alterada o abolida (354).

## **Administración del fármaco y recogida de datos**

A aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les administraba SSH al 7,2% a través de una vía venosa periférica y se procedía a la recogida de datos.

### **1. Preparación del SSH al 7,2%**

Debido a que el SSH al 7,2% no se halla comercializado, éste fue preparado añadiendo 33 ml de cloruro sódico al 20% (Cloruro Sódico 20%, Braun) a 67 ml de cloruro sódico al 0,9% (Solución salina fisiológica, Laboratorios Grifols SA).

### **2. Dosis y administración del fármaco**

Aquellos pacientes que durante las primeras 72 horas tras el accidente presentaron una PIC  $\geq$  15 mmHg durante más de 10 minutos, a pesar de aplicar las medidas generales, bloqueo neuromuscular, evacuación de LCR si era posible y realizar hiperventilación optimizada, recibieron una infusión endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% (1.232 mEq/l) durante 15 minutos (Life Care®, Abbott, Irlanda). Durante el periodo de estudio no se modificaron las dosis de los fármacos que recibía el paciente en perfusión y tampoco fue iniciada la administración de otro fármaco, el SSH al 7,2% fue el único fármaco añadido al tratamiento.

### **3. Protocolo de recogida de datos**

Además de la recogida de los datos demográficos, el mecanismo lesional, y la exploración de las pupilas, el protocolo incluía la determinación de las siguientes variables:

- Puntuación inicial en la **Escala de Coma de Glasgow** (GCS). Puntúa la gravedad de la afectación neurológica. Es una variable discreta que se relaciona inversamente con la gravedad en un rango de 3 a 15.

- Puntuación en el **Injury Severity Score** (ISS). Es el sistema más utilizado para cuantificar la gravedad de la lesión anatómica. Es una variable discreta que se relaciona directamente con la gravedad en un rango de 0 a 75 (22). Se obtiene mediante la suma de los cuadrados de los tres valores Abbreviated Injury Scale (AIS) más elevados. La puntuación AIS, es el resultado de sumar las puntuaciones parciales correspondientes a la lesión más grave de cada una de las seis regiones anatómicas: cabeza y cuello, tórax, abdomen/contenido pélvico, columna, extremidades/pelvis y esternón. La lista incluye centenares de lesiones posibles. Cada lesión tiene asignado un valor que oscila de 1 (leve) a 5 (casi letal).

- Puntuación en el **Therapy Intensity Level** (TIL) (246) previa administración del SSH al 7,2%. Gracias a esta escala es posible asociar cuantitativamente el curso temporal de la PIC con la terapia concomitante, **Figura 3**. Considerando las posibles combinaciones terapéuticas, exceptuando la administración de barbitúricos, la máxima puntuación que puede ser obtenida es de 12. Hasta esta puntuación, el resultado del TIL es la suma de los valores de los diferentes parámetros. Sin embargo, en el caso de que se administren barbitúricos en bolus o en perfusión la puntuación en el TIL es siempre de 15.

- El **Patrón evolutivo global de la PIC** fue descrito usando una modificación de los patrones propuestos por Marshall y col. (240,304). La evolución de la PIC fue resumida en tres categorías:

- 1) PIC siempre inferior a 20 mmHg.
- 2) PIC mayor o igual a 20 mmHg en algún momento de su evolución controlable con tratamiento médico o quirúrgico.
- 3) Hipertensión intracraneal incontrolable.

- Hallazgos de la **TC** previa administración del SSH al 7,2% categorizados de acuerdo con las definiciones del Traumatic Coma Data Bank (243).

### Escala de Nivel de Intensidad Terapéutica

Terapia	Puntuación
Barbitúricos	15*
Manitol	
$> 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	6
$\leq 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	3
Drenaje ventricular	
$> 4 \text{ veces} \cdot \text{h}^{-1}$	2
$\leq 4 \text{ veces} \cdot \text{h}^{-1}$	1
Hiperventilación	
Intensiva ( $\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ )	2
Moderada ( $\text{PaCO}_2 \geq 30 \text{ mmHg}$ )	1
Bloqueo neuromuscular	1
Sedación	1

**Figura 3.** \* La máxima puntuación es de 15. Sin barbitúricos, la puntuación es la suma de los otros componentes.

- **Recogida de datos durante el estudio.** Previa administración del SSH al 7,2% ( $T_0$ ) y a los 5, 30, 60, y 120 minutos tras finalizar su infusión ( $T_5$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{120}$ ) se recogieron las siguientes variables de la hemodinámica sistémica y cerebral: FC, PAM, PVC, IC, PCPC, IRVS, PIC media, PPC (calculada como la diferencia entre la PAM y la PIC),  $\text{AVDO}_2$ ,  $\text{SjO}_2$ , osmolalidad sérica, electrolitos, urea, creatinina, pH,

#### IV. Material y métodos

---

pCO<sub>2</sub> y pO<sub>2</sub> arterial y venoso. El hematocrito (Hto) y la Hb fueron determinados a T<sub>0</sub>, T<sub>30</sub>, T<sub>60</sub>, T<sub>120</sub>. La temperatura central fue determinada a T<sub>0</sub> y T<sub>120</sub>. El gasto urinario fue recogido el que se realizó durante las 2 horas previa infusión y a T<sub>120</sub>. En la **Tabla 2** se resume el protocolo de recogida de datos del estudio.

**Tabla 2.** Protocolo de recogida de datos del SSH al 7,2%

Variables	Tiempos
FC, PAM, IC, PVC, PCPC, IRVS PIC media, PPC, AVDO <sub>2</sub> , S <sub>j</sub> O <sub>2</sub> Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , K <sup>+</sup> , Osm sérica, Urea, Creatinina pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> arterial pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> venoso	T <sub>0</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>30</sub> , T <sub>60</sub> , T <sub>120</sub>
Hto, Hb	T <sub>0</sub> , T <sub>30</sub> , T <sub>60</sub> , T <sub>120</sub>
Temperatura central	T <sub>0</sub> , T <sub>120</sub>
Gasto urinario	2 h preinfusión, T <sub>120</sub>

## **Metodología en la evaluación de los resultados neurológicos.**

### **Escala de resultados de Glasgow (GOS)**

La recuperación clínica de los enfermos fue evaluada a los 6 meses del TCE mediante la escala de resultados de Glasgow (GOS) propuesta por Jennet & Bond en 1975 (168). Esta escala categoriza a los pacientes en cinco grandes grupos:

- **Buena recuperación:** incluye a aquellos pacientes que son capaces de llevar una vida normal (es capaz de reincorporarse a su trabajo y de participar en las actividades sociales anteriores al accidente), aunque pueden persistir pequeños déficits neurológicos y/o psicológicos moderados/leves.

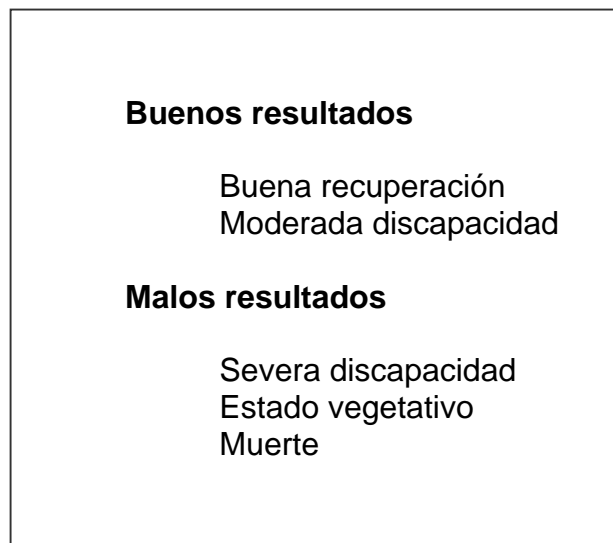
- **Discapacidad moderada:** estos pacientes aunque presentan déficits neurológicos o psicológicos evidentes son capaces de realizar una vida independiente (pueden quedarse solos en casa, viajar en transporte público...). Sin embargo, no pueden realizar algunas actividades (tanto en el trabajo como en la vida social) previas al accidente. Algunos de estos pacientes pueden encontrar otro trabajo o volver al anterior siempre que no precisen para ello utilizar el área cerebral más dañada. Las discapacidades incluyen varios grados de disfasia, hemiparesia o ataxia, así como déficits intelectuales, de memoria y cambios en la personalidad.

- **Discapacidad severa:** son pacientes dependientes para las actividades de la vida diaria a causa de las secuelas neurológicas y/o cognitivas. El paciente está consciente pero necesita la asistencia de otra persona durante las 24 horas del día, muchos de ellos están ingresados en centros especializados.

- **Estado vegetativo persistente:** describe a pacientes que están en un estado de incomunicación completa (no responden a órdenes ni existen indicios de actividad psicológica) aunque pueden mantener el ciclo normal de sueño-vigilia. Pueden abrir los ojos espontáneamente, e incluso seguir con la mirada objetos en movimiento.

- **Muerte**

En el análisis de los casos, se consideraron buenos resultados los pacientes con una buena recuperación y discapacidad moderada. Los pacientes con discapacidad severa, estado vegetativo o fallecidos se incluyeron en el grupo de malos resultados, **Figura 4**.



**Figura 4. Valoración funcional del paciente según la escala de resultados de Glasgow (GOS)**

La valoración de la GOS fue llevado a cabo por dos A.T.S. pertenecientes a la Unidad de Neurotraumatología a los 6 meses del TCE, mediante una entrevista personal. Si la primera no era posible, el paciente o un familiar cercano respondía un cuestionario estructurado dirigido a valorar el grado de independencia conseguido por el paciente, **Figura 5**.



<b>En el hospital</b>	
1. ¿Es capaz de obedecer órdenes sencillas o de formular alguna palabra?	SI/NO
(NO = Estado vegetativo)	
<b>En casa</b>	
2. ¿Puede quedarse solo 24 horas sin necesidad de ayuda?	SI/NO
(NO = Discapacidad severa)	
3. ¿Puede ir a comprar las cosas necesarias de cada día: pan, periódico...?	SI/NO
(NO = Discapacidad severa)	
4. ¿Es capaz de utilizar el transporte público solo?	SI/NO
(NO = Discapacidad severa)	
5. ¿Ha sido capaz de volver a las actividades sociales previas?	SI/NO
(NO = Moderada discapacidad)	
6. ¿Ha sido capaz de volver a trabajar (o al estado previo de empleo)?	SI/NO
(NO = Moderada discapacidad)	
7. ¿Se ha alterado el ambiente familiar a consecuencia de un cambio en su personalidad?	SI/NO
(SI = Moderada discapacidad; NO = Buena recuperación)	

**Figura 5.** Cuestionario estructurado para la evaluación de la escala de resultados de Glasgow (GOS)

## **Programas informáticos y cálculos estadísticos utilizados**

### **1. Programas informáticos**

Como base de datos se utilizó Microsoft Access 97 (Microsoft Corporation, USA). Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows versión 8.0 (SPSS Inc, Chicago, ILI USA). Los gráficos han sido realizados con el programa SigmaPlot para Windows versión 3.0 (Jandel Scientific, Alemania) y SPSS para Windows versión 8.0.

### **2. Cálculo del tamaño de la muestra**

La respuesta de PIC a la administración de SSH 7,2% fue considerada la variable principal. El objetivo principal del estudio fue, por lo tanto, determinar el efecto del SSH al 7,2% sobre esta variable y de forma secundaria describir su efecto sobre las demás variables de la hemodinámica sistémica y cerebral. Se consideró que un cambio de  $PIC \geq 5$  mmHg era estadística y clínicamente significativo. Previamente al estudio, se calculó el tamaño muestral necesario asumiendo un riesgo  $\alpha = 0,05$  y  $\beta = 0,20$  y una desviación estándar de la PIC de 5 mmHg. Con estos parámetros, y teniendo en cuenta los valores de la distribución normal tipificada para el cálculo del número total de pacientes requeridos fue de 10.

### **3. Métodos estadísticos**

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables. Para saber si las diferentes variables seguían una distribución normal se aplicó la prueba "Detrended Normal Plot". Dado que las variables seguían una distribución no normal se aplicaron pruebas no paramétricas. Los valores basales ( $T_0$ ) de la PIC, de las

diferentes variables de la hemodinámica sistémica, de laboratorio y del FSC estimado fueron comparados con los valores postadministración del SSH al 7,2% a los 5, 30, 60 y 120 minutos ( $T_5, T_{30}, T_{60}, T_{120}$ ) mediante el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas. La comparación entre las variables basales entre el grupo con autorregulación cerebral preservada y el grupo con autorregulación alterada/abolida se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. La diuresis realizada durante el estudio fue comparada a la diuresis realizada 2 horas antes del estudio mediante la prueba W de Wilcoxon (Wilcoxon Rank Sum W Test). Además, los valores de la PIC, sodio sérico y osmolalidad sérica obtenidos a  $T_5, T_{30}, T_{60}, T_{120}$  fueron sustraídos de sus respectivos valores basales (por ejemplo: PIC a los 5 minutos - PIC basal), y los cambios resultantes fueron correlacionados mediante el coeficiente de correlación de Spearman  $r_s$ . Los resultados han sido expresados con la mediana, el rango intercuantil y el rango. El nivel de significación estadística se estableció cuando la  $p \leq 0,05$ .

## **V. RESULTADOS**

---

## **V. RESULTADOS**

### **Características de los pacientes**

1. Características demográficas y clínicas
2. Características de la monitorización

### **Estado de la reactividad cerebral al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación cerebral**

1. Reactividad cerebral al CO<sub>2</sub>
2. Autorregulación cerebral

### **Características basales**

1. Presión intracraneal: patrón global y valores basales
2. Patrones de flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub> y SjO<sub>2</sub> basales
3. Variables hemodinámicas basales

### **Efecto del SSH 7,2% sobre la PIC y la hemodinámica cerebral**

1. Cambios en la PIC, la PAM y la PPC
2. Cambios en la SjO<sub>2</sub>
3. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub>

### **Efecto del SSH 7,2% sobre la hemodinámica sistémica**

1. Cambios en la FC, IC, IRVS, PCPC y diuresis
2. Cambios en el pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> y temperatura

### **Efecto del SSH 7,2% sobre los datos de laboratorio**

### **Resultados neurológicos**

## Características de los pacientes

### 1. Características demográficas y clínicas

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 2 fueron excluidos inicialmente por presentar osmolalidad sérica  $> 320$  mOsm/kg, en otro paciente, excluimos las variables a los 120 minutos de administrar el SSH al 7,2% por HIC incontrolable que obligó a la instauración de coma barbitúrico.

En ninguno de los pacientes la administración de SSH al 7,2% ocasionó aumento de la PIC o inestabilidad hemodinámica que obligara a interrumpir su administración.

La mediana de la edad de los 20 pacientes fue 28,5 años con un rango intercuantil (RIC) de 21,3 – 44,5 y, un valor máximo de 67 y un valor mínimo de 19. Dieciseis pacientes eran hombres (80%) y cuatro mujeres (20%). La mediana del peso fue 76,5 kilogramos con un RIC de 66,3 – 85,0 y, un valor máximo de 110 y un valor mínimo de 50. La mediana de la puntuación del ISS fue 25,5 puntos con un RIC de 20,3 – 32,0 y, una puntuación máxima de 50 y una mínima de 19. La mediana de la puntuación en la GCS inicial fue 6 puntos con un RIC de 5,0 – 9,8 y una puntuación máxima de 12 una mínima de 3. Según la clasificación basada en esta escala 14 pacientes (70%) presentaron un TCE grave ( $GCS \leq 8$ ) y 6 (30%) un TCE moderado ( $GCS = 9 - 12$ ). 14 pacientes (70%) presentaron traumatismos asociados en otras regiones, 5 pacientes (25%) presentaron fracturas en extremidades inferiores y/o pelvis, uno de los cuales también presentaba traumatismo abdominal, otros 4 pacientes (20%) sufrían un traumatismo torácico, 3 pacientes (15%) traumatismo facial y los 2 restantes (10%) traumatismo torácico y facial.

El mecanismo más frecuente de lesión fueron los accidentes de tráfico (55%). La mayoría de pacientes, 12 (60%), fueron remitidos a nuestro Hospital desde otro centro hospitalario que no disponía de servicio de Neurocirugía. La **Tabla 1**

resume las principales características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.

Los hallazgos de la TC cerebral realizada previamente a la administración del SSH al 7,2%, categorizados de acuerdo con las definiciones del Traumatic Coma Data Bank (243) así como el tipo o tipos de lesión de cada enfermo quedan reflejados en la **Tabla 2**. En un 80% de los pacientes de la serie se objetivó una hemorragia subaracnoidea (HSA) mientras que un 60% presentaba una hemorragia intraventricular (HI).

### **2. Características de la monitorización**

A todos los pacientes se les monitorizó de forma continua la PIC (en 17 pacientes a nivel intraparenquimatoso, en 2 pacientes intraventricular y en uno epidural). La mediana del tiempo de monitorización de la PIC fue de 6 días con un RIC de 5 - 8, siendo de tres días el período más corto y de 11 días la monitorización más prolongada. La mediana del valor de la PIC al ingreso en la UCI fue de 17 mmHg con un RIC de 9 - 31, la PIC mínima fue de 4 y la máxima de 63 mmHg. En un 60% la PIC inicial fue  $\geq 15$  mmHg.

La monitorización continua de la  $SjO_2$  se inició entre las 6 y las 24 horas tras el traumatismo.

En dos pacientes no fue posible monitorizar las variables que proporciona el catéter en arteria pulmonar. En los 4 primeros enfermos estudiados, la osmolalidad plasmática, el sodio y el potasio sérico no fueron determinados a los 5 minutos de administrar el SSH ya que esta variable fue introducida posteriormente tras observar que en este momento tenía lugar un importante descenso de la PIC. En otro enfermo, por razones técnicas, la osmolalidad plasmática y urinaria no pudieron ser determinadas en ningún momento.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes**

Paciente	Mecanismo de lesión	Sexo	Edad (años)	Pupilas	Escala de Coma de Glasgow	ISS	PIC inicial (mmHg)
1	Caída	H	19	A	6	20	6
2	Caída	H	67	A	3	26	7
3	Aplastamiento	H	61	A	10	32	17
4	Caída	H	40	N	6	26	9
5	AT (coche)	H	29	A	3	32	15
6	Caída	M	27	N	7	20	17
7	AT (moto)	H	19	A	6	25	12
8	AT (peatón)	H	21	N	5	32	32
9	Caída	M	43	N	12	27	7
10	AT (moto)	M	20	N	5	21	35
11	AT (moto)	H	22	N	10	20	20
12	Caída	H	33	N	11	20	25
13	AT (coche)	H	45	N	10	19	11
14	AT (peatón)	M	23	N	6	35	28
15	Caída	H	51	A	9	25	50
16	AT (coche)	H	22	N	8	34	26
17	AT (moto)	H	20	A	6	30	63
18	AT (coche)	H	49	A	4	44	4
19	Disparo	H	28	N	5	25	45
20	AT (moto)	H	29	A	3	25	10

AT: accidente de tráfico, H: hombre, M: mujer, A: tamaño o reacción a la luz anormal en una o ambas pupilas, N: tamaño y reacción a la luz normal en ambas pupilas, ISS: Injury Severity Score, PIC: presión intracraneal.



**Tabla 2. Hallazgos en la tomografía computada cerebral**

Paciente	Diagnóstico Pre-estudio según el TCDB	HSA	HI	Tipo de lesión
1	Lesión difusa II	+	+	Petequias
2	Masa evacuada	—	—	Hematoma subdural
3	Masa no evacuada	+	+	Contusiones cerebrales
4	Masa evacuada	+	—	Hematoma epidural, Contusiones cerebrales
5	Lesión difusa II	+	—	Contusiones cerebrales
6	Lesión difusa II	—	+	Hematoma epidural
7	Lesión difusa III	+	+	Petequias
8	Lesión difusa III	+	—	Hematoma epidural, Contusiones cerebrales
9	Lesión difusa II	+	+	Contusiones cerebrales y cerebelosas
10	Lesión difusa IV	+	—	Hematoma epidural, Contusión cerebral
11	Lesión difusa II	—	—	Contusiones cerebrales, Petequias
12	Masa evacuada	+	+	Hematoma subdural, Contusiones cerebrales
13	Lesión difusa III	+	+	Hematoma subdural, Contusión cerebral, Petequias
14	Lesión difusa II	—	+	Petequias
15	Masa evacuada	+	+	Hematoma subdural, Hematoma epidural
16	Lesión difusa II	+	+	Contusiones cerebrales, Petequias
17	Masa evacuada	+	—	Contusiones cerebrales, Hematoma subdural
18	Lesión difusa II	+	+	Contusiones cerebrales, Hematoma subdural
19	Masa no evacuada	+	—	Contusión cerebral
20	Masa evacuada	+	+	Hematoma subdural, Contusión cerebral

TCDB: Traumatic Coma Data Bank. Lesión difusa tipo I: ausencia de lesiones cerebrales por TC. Lesión difusa tipo II: cisternas mesencefálicas presentes y línea media desviada  $\leq 5$ mm. Pueden existir lesiones focales con un volumen  $\leq$  a 25 cc. Lesión difusa tipo III ("swelling"): cisternas comprimidas o ausentes y desviación de la línea media  $\leq 5$ mm. Lesión difusa tipo IV ("línea media desviada"): desviación de la línea media  $>$  a 5 mm sin existir lesiones focales  $>$  de 25 cc de volumen. Masa evacuada: cualquier lesión evacuada quirúrgicamente. Masa no evacuada: lesión hiperdensa o mixta  $>$  de 25 cc no evacuada. HSA: hemorragia subaracnoidea. HI: hemorragia intraventricular.

## Estado de la reactividad cerebral al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación cerebral

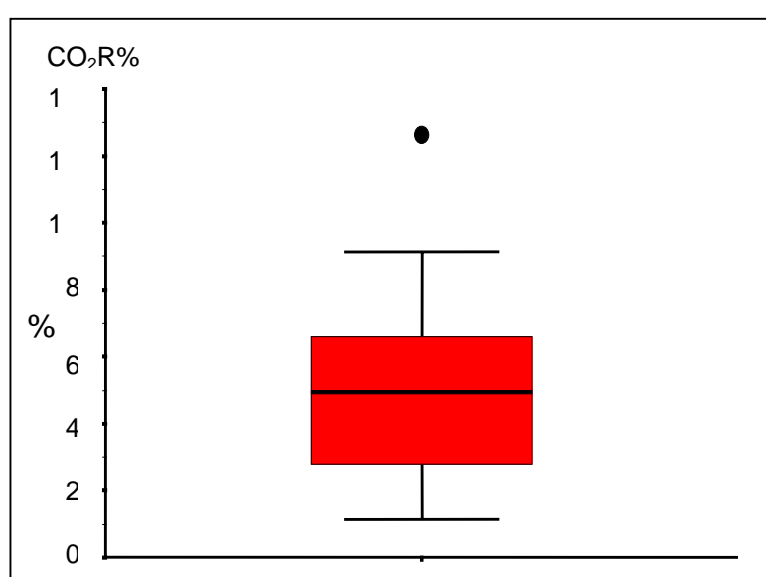
### 1. Reactividad cerebral al CO<sub>2</sub>

La mediana del tiempo entre el traumatismo y la determinación de la reactividad cerebrovascular al dióxido de carbono fue de 34,4 horas con un RIC de 27,3 – 52,2 y, un máximo de 68 horas y un mínimo de 12 horas.

La mediana del Índice de Reactividad absoluta al CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>R<sub>abs</sub>) fue de 0,06  $\mu\text{mol}/\text{mmHg}$  pCO<sub>2</sub>, con un RIC de 0,10, el valor mínimo fue de 0,03 y el máximo de 0,21  $\mu\text{mol}/\text{mmHg}$ .

La reactividad cerebral al CO<sub>2</sub> se halló preservada en 19 pacientes (Porcentaje de Reactividad al CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>R%  $\geq$  1%) y abolida en sólo un enfermo (CO<sub>2</sub>R% < 1%). La mediana del CO<sub>2</sub>R% o cambio estimado en el FSC por cada mmHg de cambio en la pCO<sub>2</sub> arterial en los pacientes con una reactividad cerebral al CO<sub>2</sub> preservada fue de 5,0%, con un valor mínimo de 1,2 y un valor máximo de 12,6 (RIC = 4,6),

**Figura 1.**



**Figura 1. Estado de la reactividad al CO<sub>2</sub> de los pacientes con una reactividad al CO<sub>2</sub> preservada.** La mediana o percentil 50 fue 5,0%, el percentil 25 fue 2,4% y el 75 fue 7,0%. El valor mínimo fue 1,2% y el máximo 12,6 (correspondió a un outlier).

## 2. Autorregulación cerebral

En un enfermo no se realizó el test de la ARC debido a que presentaba una PIC > de 54 mmHg refractaria al tratamiento estándar y pequeños aumentos de la PAM le provocaban grandes aumentos de la PIC. Este enfermo fue incluido en el grupo de enfermos con ARC alterada/abolida. En los otros 19 enfermos, la mediana del aumento de la PAM tras la administración de fenilefrina fue de 21 mmHg con un RIC de 17 – 32 mmHg y un incremento máximo de 40 mmHg y mínimo de 16 mmHg. La mediana del incremento de la PPC fue de 20 mmHg con un RIC de 8 – 29 y un incremento máximo de 38 mmHg y mínimo de 2 mmHg. Las medianas de los cambios inducidos durante el test en la pCO<sub>2</sub> arterial fueron de 1,5 mmHg con un RIC de –0,10 – 5,7 y un incremento máximo de 9,9 mmHg y mínimo de –4,5 mmHg.

En 4 pacientes (21%) tras aumentar la PAM, la PIC sufrió un cambio menor o igual de 2 mmHg ( $\Delta$  PIC media  $\leq$  2 mmHg). De estos, 3 presentaron un cambio en el FSC estimado igual o inferior al 20% por lo que se incluyeron en el grupo de ARC preservada, mientras que el otro enfermo se clasificó en el de ARC alterada/abolida ya que el FSC estimado cambió más de un 20%. Los 15 pacientes restantes (79%), en los que la PIC cambió más de 2 mmHg ( $\Delta$  PIC media > 2 mmHg) tras aumentar la PAM, siguiendo los criterios de Sahuquillo y col. (354) fueron clasificados en cuatro patrones según el cambio experimentado en la PIC y el FSC estimado, **Figura 2:**

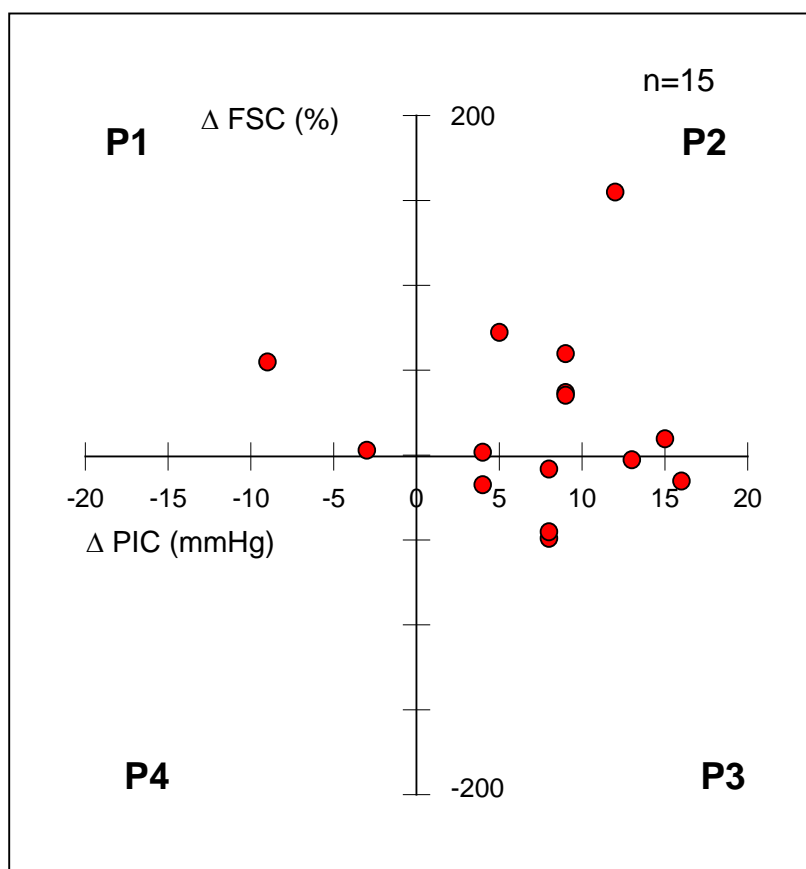
**Patrón 1** (disminución de la PIC y aumento del FSC): 2 casos (10,5%).

**Patrón 2** (aumento de la PIC y aumento concomitante del FSC): 7 casos (36,8%).

**Patrón 3** (aumento de la PIC y descenso o no cambio del FSC): 6 casos (31,6%).

**Patrón 4** (disminución de la PIC con descenso o no cambio del FSC): 0 casos.

**Figura 2. Cambios en el FSC estimado versus cam-bios en la PIC.** Siguiendo los criterios de Sahuquillo y col. (354), los patrones 1 (P1) y 4 (P4) se consideraron con autorregulación cerebral intacta y los patrones 2 (P2) y 3 (P3) con autorregulación alterada/abolida.



En resumen, en nuestra serie 15 pacientes (75%) presentaron la autorregulación alterada/abolida y sólo 5 (25%) preservada.

## Características basales

### 1. Presión intracraneal: patrón global y valores basales

Todos los pacientes presentaron HIC (PIC > 20 mmHg) en algún momento de su curso evolutivo. En 16 pacientes (80%) la HIC se controló con tratamiento médico o quirúrgico, en 2 pacientes acabó siendo incontrolable y en otros 2 casos fue refractaria al tratamiento desde el ingreso. La **Tabla 3** muestra los valores basales de la PIC con el correspondiente “Therapy Intensity Level” (TIL) y los valores de la hemodinámica cerebral expresados con la mediana y el RIC. La PIC pre-estudio fue más elevada, sin significación estadística ( $p = 0,06$ ), en el grupo de pacientes con la ARC alterada/abolida, teniendo un TIL estadísticamente más elevado ( $p = 0,04$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la PPC entre los 2 grupos ( $p = 0,51$ ).

### 2. Patrones de FSC según las AVDO<sub>2</sub> y SjO<sub>2</sub> basales

#### Según las AVDO<sub>2</sub> basales

Siguiendo los criterios de Kety & Schmidt (178,179), 15 pacientes (12 pacientes con la ARC alterada y 3 con la ARC preservada) tenían un FSC elevado (AVDO<sub>2</sub> < 1,7  $\mu\text{mol/ml}$ ) y 5 (3 con la ARC alterada y 2 con la ARC preservada) tenían un FSC normal (AVDO<sub>2</sub> 1,7 – 3,8  $\mu\text{mol/ml}$ ). En ningún caso se encontró un patrón de FSC basal sugestivo de isquemia, **Figura 3**.

No se observaron diferencias significativas en las AVDO<sub>2</sub> basales según el estado de la ARC ( $p = 0,92$ ), **Tabla 3**.

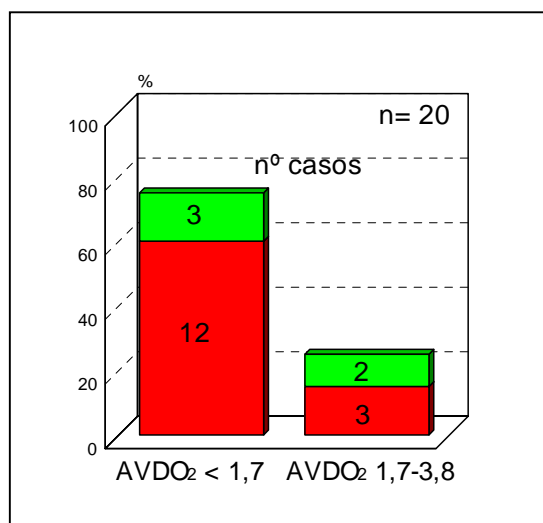
**Tabla 3.** Valores basales de PIC con el correspondiente Therapy Intensity Level y de la hemodinámica cerebral en todo el grupo y en los subgrupos (autorregulación cerebral alterada/abolida y preservada)

	Grupo n=20	ARC alterada/abolida n=15	ARC preservada n=5
PIC (mmHg)	26 [18-36]	28 [23-43]	18 [16-28]
TIL	4 [3-4]	4 [3-4]*	3 [3-4]*
PPC (mmHg)	63 [52-72]	58 [51-73]	64 [53-74]
SjO <sub>2</sub> (%)	80,5 [75,2-84,2]	80,5 [77,2-84,2]	78,9 [74,3-84,4]
AVDO <sub>2</sub> (μmol/ml)	1,2 [0,9-1,8]	1,2 [0,9-1,6]	1,3 [0,8-1,9]

ARC: autorregulación cerebral, PIC: presión intracraneal, TIL: Therapy Intensity Level, PPC: presión de perfusión cerebral, SjO<sub>2</sub>: saturación yugular de oxígeno, AVDO<sub>2</sub>: diferencias arteriovenosas de oxígeno. Mediana [P25-P75].

Test de Mann-Whitney

\*p ≤ 0,05

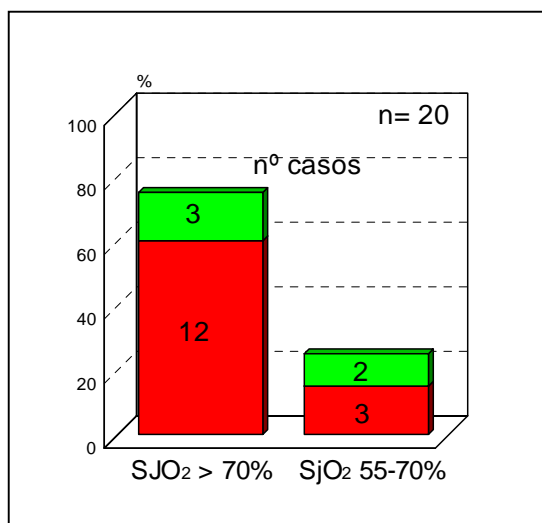


**Figura 3:** Representación gráfica de la distribución de enfermos según el patrón de FSC basal estimado a partir de las diferencias arteriovenosas de oxígeno. Pacientes con autorregulación cerebral preservada (verde) y autorregulación cerebral alterada/abolida (rojo).

### Según la SjO<sub>2</sub> basal

Tomando como valores de referencia los datos obtenidos por Gibbs y col. (120), el patrón de FSC basal estimado a partir de la SjO<sub>2</sub> coincide con el patrón de FSC basal estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub>, **Figura 4**.

Tampoco se observaron diferencias significativas en las SjO<sub>2</sub> basales según el estado de ARC ( $p = 0,92$ ), **Tabla 3**.



**Figura 4:** Representación gráfica de la distribución de enfermos según el patrón de FSC basal estimado a partir de la saturación yugular de oxígeno. Pacientes con autorregulación cerebral preservada (verde) y autorregulación cerebral alterada/abolida (rojo).

### 3. Variables hemodinámicas basales

En 18 enfermos fue necesaria la administración de drogas vasoactivas para mantener la presión arterial y la PPC. En 16 fue necesaria la perfusión de fenilefrina entre 0,3 y 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , en 6 de ellos se asoció dopamina entre 2,1 y 13,3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  y 2 de éstos además recibieron noradrenalina a 0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Otro enfermo recibió dopamina (13  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) junto a noradrenalina (0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). El último recibió únicamente noradrenalina (0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Durante el estudio no se modificó ninguna dosis de las drogas recibidas ni se inició la perfusión de otra nueva.

La **Tabla 4** muestra los valores de las variables de la hemodinámica sistémica recogidas en el período basal, los resultados se expresan con la mediana y el RIC. Los pacientes con la ARC alterada/abolida presentaron una PA sistólica y un IC significativamente más alto ( $p = 0,03$ ) que el grupo de pacientes con la ARC preservada. Por otra parte, la PCPC, el IRVS, la  $\text{PaO}_2$  y la  $\text{PaCO}_2$  fueron más bajos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ), en los pacientes con ARC alterada/abolida.



**Tabla 4. Valores basales de las variables de la hemodinámica sistémica de todo el grupo y en los subgrupos (autorregulación cerebral alterada/abolida y preservada)**

	Grupo n=20	ARC alterada/abolida n=15	ARC preservada n=5
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	72,0 [64,5-91,8]	72,0 [64,0-92,0]	72,0 [63,0-90,0]
PAM (mmHg)	89,0 [81,3-101,3]	90,0 [81,0-105,0]	82,0 [80,0-89,5]
PAS (mmHg)	127,5 [114,0-146,5]	135,0 [120,0-154,0]*	111,0 [106,0-124,5]*
PAD (mmHg)	66,5 [61,8-76,0]	67,0 [61,0-83,0]	64,0 [59,5-71,5]
PVC (mmHg)	9,0 [7,0-10,8]	9,0 [7,0-10,0]	10,0 [7,0-14,5]
PCPC (mmHg)	11,0 [8,0-16,0]	10,0 [7,3-16,0]	12,0 [10,0-17,5]
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	3,9 [3,5-4,7]	4,7 [3,7-4,9]*	3,5 [2,3-3,9]*
IRVS (dina·seg/cm <sup>5</sup> ·m <sup>2</sup> )	1663,0 [1327,4-2280,4]	1616,6 [1308,3-2404,2]	1814,8 [1640,1-2846,9]
PHa	7,4 [7,3-7,5]	7,4 [7,3-7,5]	7,4 [7,3-7,4]
PaO <sub>2</sub> (torr)	139,0 [112,0-157,5]	127,0 [106,0-156,0]	151,0 [127,5-168,0]
PaCO <sub>2</sub> (torr)	33,0 [27,2-35,9]	32,3 [24,6-36,1]	35,0 [30,9-36,7]
Temperatura (°C)	38,1 [37,1-38,5]	38,1 [37,7-38,8]	37,4 [36,7-38,0]

ARC: autorregulación cerebral, PAM: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PVC: presión venosa central, PCPC: presión capilar pulmonar enclavada; IC: índice cardíaco; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas, PHa: PH arterial, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de CO<sub>2</sub>. Resultados en mediana [P25-P75].

Test de Mann-Whitney

\*p ≤ 0,05

## Efecto del SSH 7,2% sobre la PIC y la hemodinámica cerebral

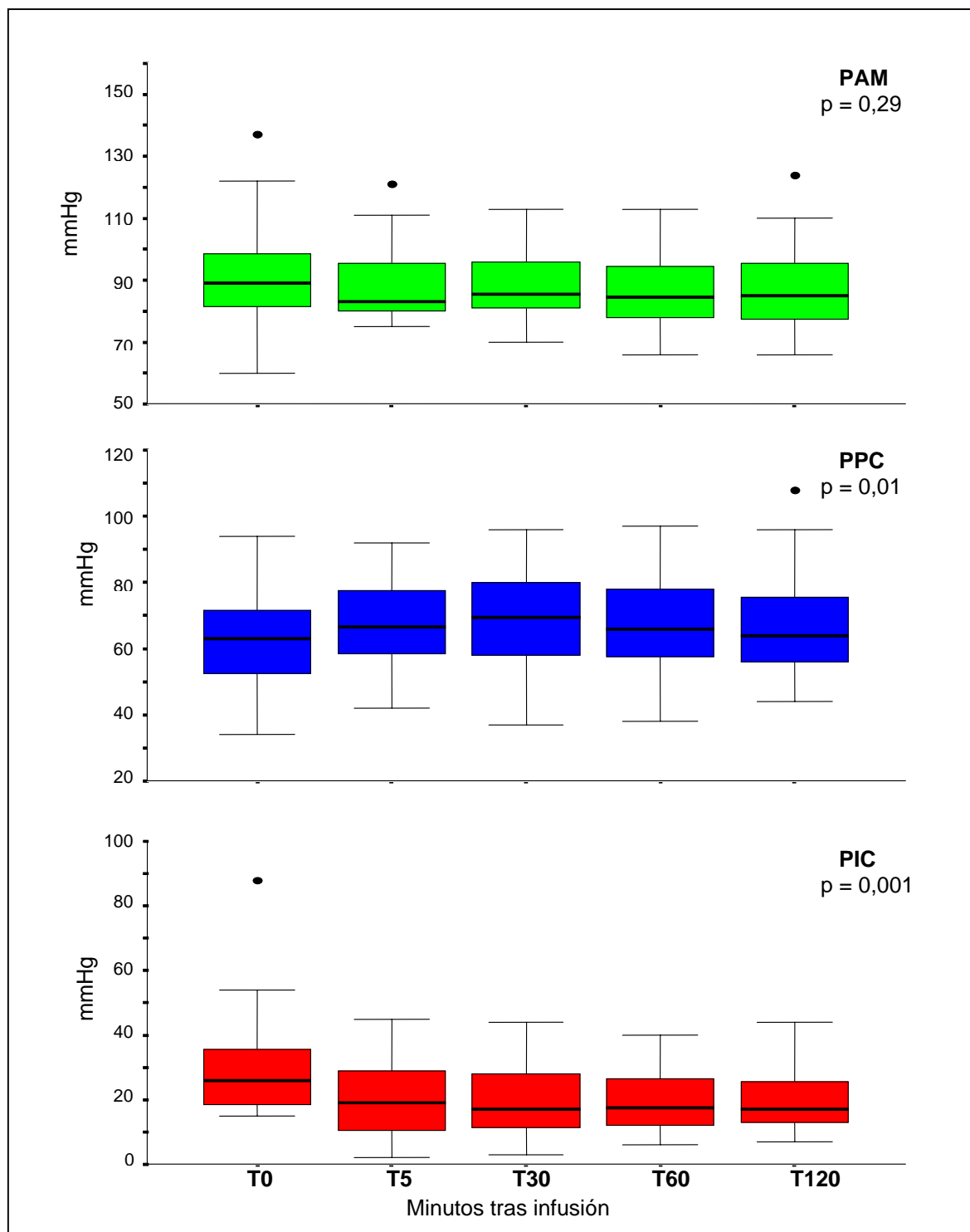
### 1. Cambios en la PIC, la PAM y la PPC

Tras la administración de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% la PIC disminuyó de forma significativa ( $p = 0,001$ ) durante todo el período de estudio. La PIC disminuyó en todos los pacientes, en la mayoría de casos el máximo descenso de la PIC se produjo a partir de los 30 minutos postinfusión, manteniéndose este descenso durante el resto del periodo del estudio, **Figura 5**. Mientras que la mediana de la PIC basal fue 26 mmHg con un RIC de 18,25 y 35,75 mmHg y, un valor máximo de 88 mmHg y un valor mínimo de 15 mmHg, la mediana de la PIC a los 30 minutos tras administrar el SSH fue 19 mmHg con un RIC de 10,25 y 29 mmHg y, un valor máximo de 44 mmHg y un valor mínimo de 3 mmHg. Tras la administración del SSH el valor más alto (45 mmHg) y más bajo de la PIC (2 mmHg) se registraron a los 5 minutos.

La administración de SSH al 7,2% no produjo cambios significativos en la PAM ( $p=0,29$ ), aunque en la mayoría de enfermos tendió a disminuir. La PAM durante el período de estudio siempre fue superior a 65 mmHg e inferior a 124 mmHg **Figura 5**.

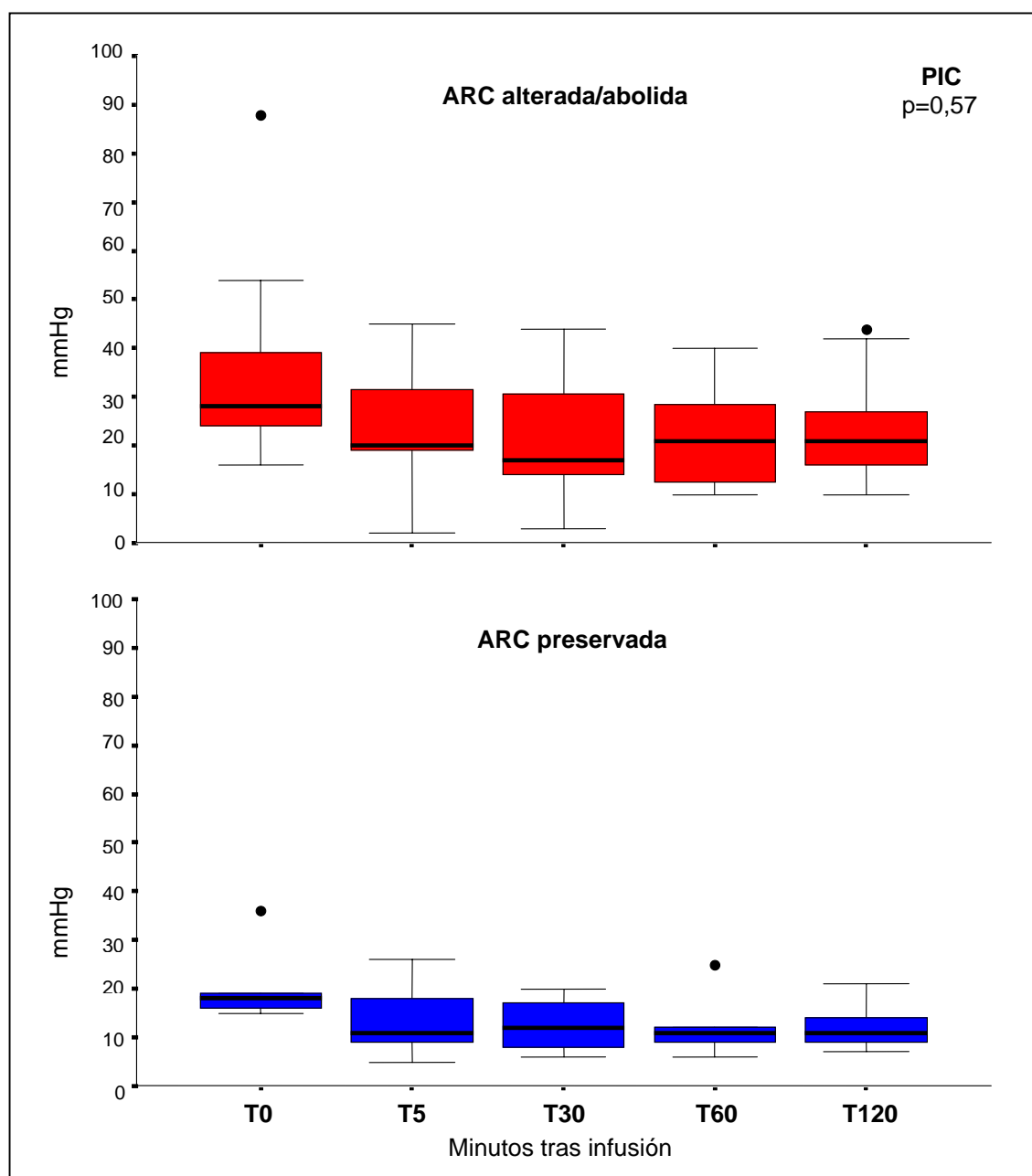
La PPC aumentó de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ) **Figura 5**. En la mayoría de enfermos el máximo aumento de la PPC se registró a los 30 minutos postinfusión, la mediana fue 69,5 mmHg con un RIC de 57,5 y 77,75 mmHg y, un valor máximo de 96 mmHg y un valor mínimo de 37 mmHg. El valor de PPC mínimo también se registró a los 30 minutos y el máximo a los 120 minutos postinfusión.

En ningún momento los cambios de la PIC y los cambios de la PAM se correlacionaron de forma estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).



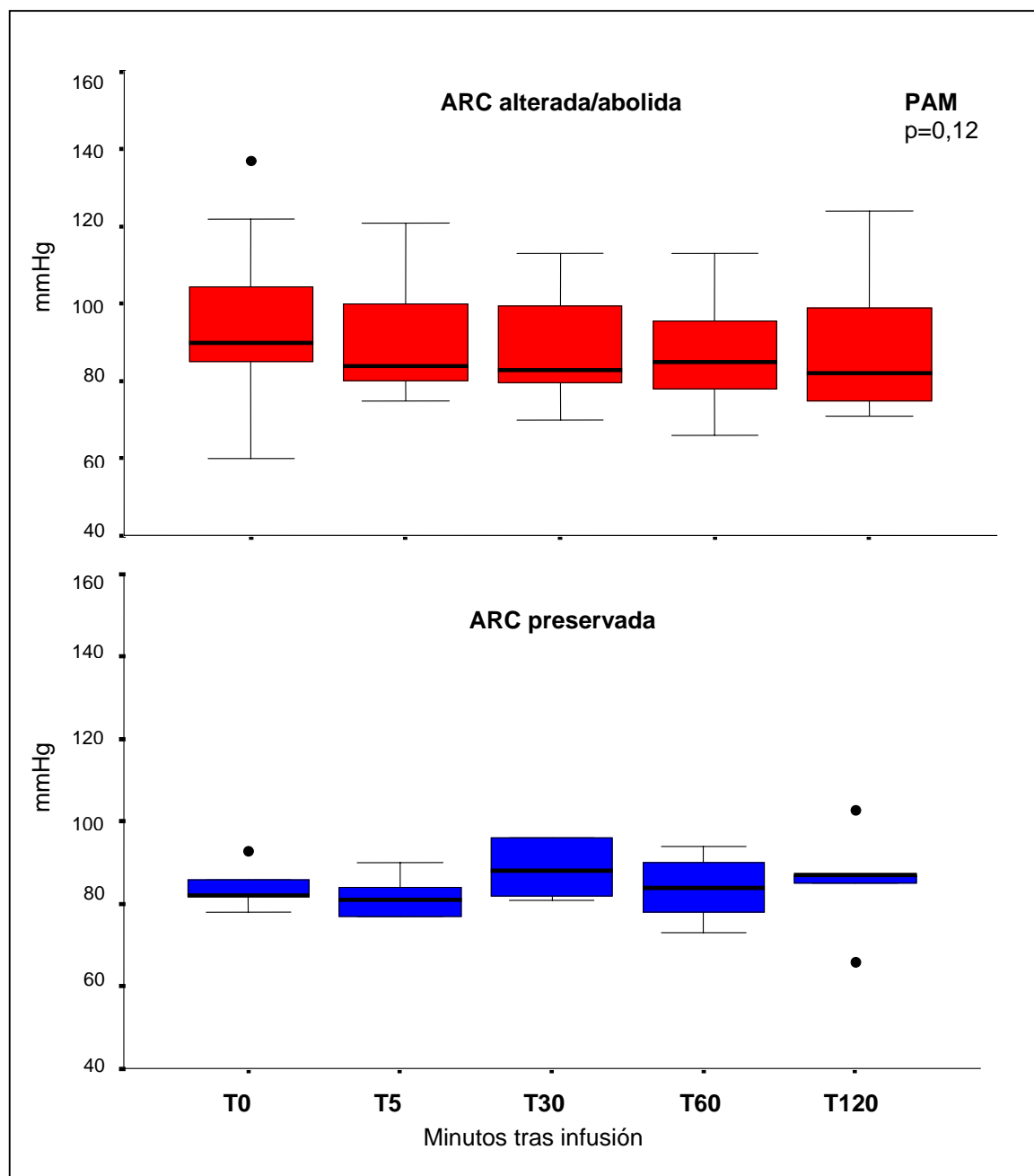
**Figura 5. Cambios producidos en la presión intracraneal media (PIC), en la presión de perfusión cerebral (PPC) y en la presión arterial media (PAM) tras la infusión de SSH al 7,2% en la totalidad de la serie.** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. La PIC disminuyó de forma significativa. El valor máximo de la PIC basal (88 mmHg) correspondió a un outlier. La PAM no se modificó de forma significativa. El valor máximo de la PAM basal (137 mmHg), a los 5 min. (121 mmHg) y a los 120 min. (124 mmHg) correspondieron a un outlier. La PPC aumentó de forma significativa. El valor máximo de la PPC a los 120 min. también correspondió a un outlier.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de la PIC a lo largo del tiempo según el estado de la ARC ( $p=0,57$ ), **Figura 6**.



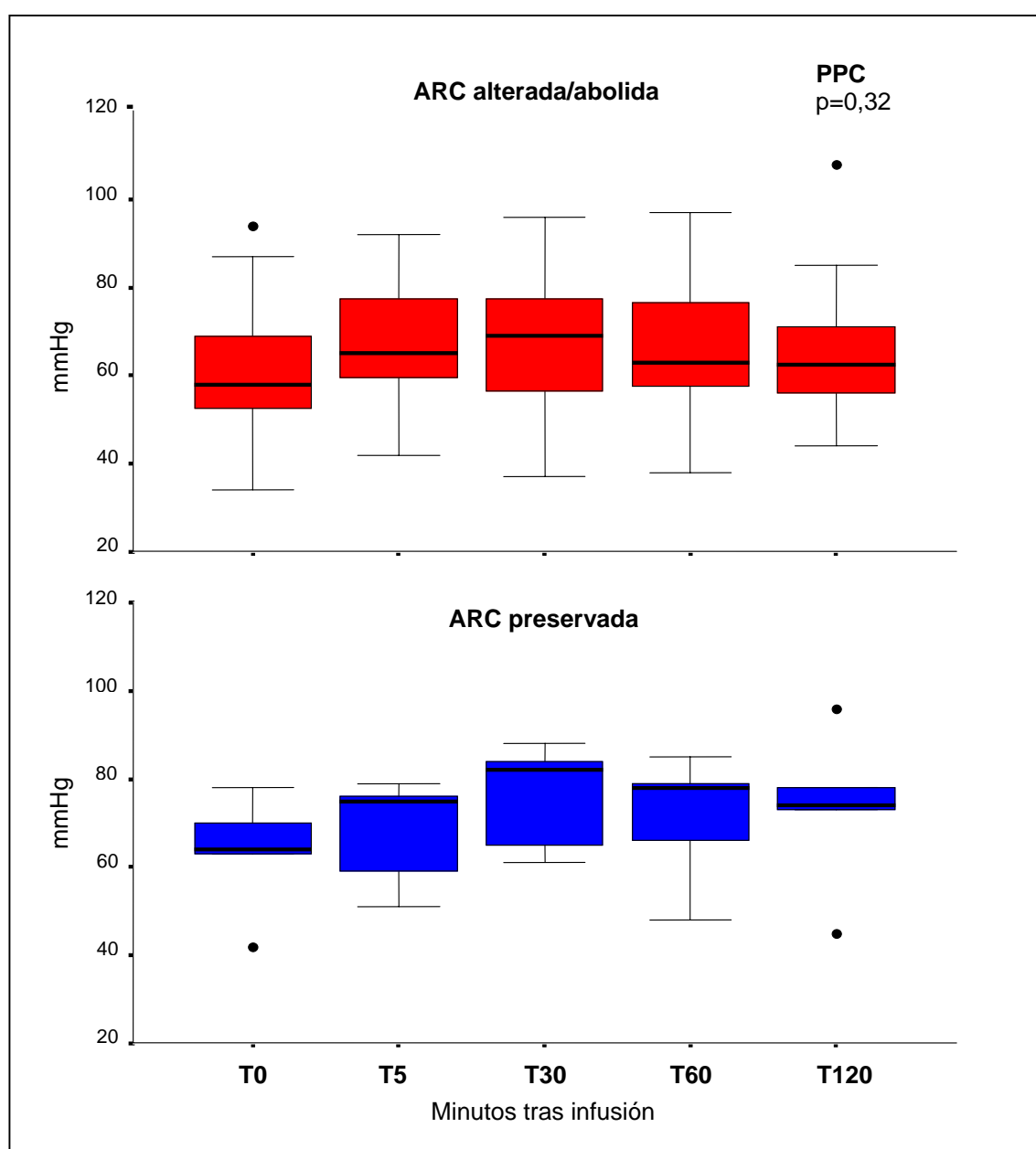
**Figura 6: Cambios producidos en la presión intracraneal media (PIC) tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC).** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. El valor máximo de la PIC basal tanto en los pacientes con ARC alterada (88 mmHg) como en los pacientes con ARC preservada (36 mmHg) correspondió a un outlier. El valor máximo de la PIC a los 60 minutos de la infusión en los pacientes con ARC preservada (25 mmHg) y a los 120 minutos en los pacientes con ARC alterada/abolida (44 mmHg) también correspondieron a un outlier.

Tampoco existieron diferencias significativas en el comportamiento de la PAM a lo largo del tiempo según el estado de la ARC ( $p=0,12$ ), **Figura 7**.



**Figura 7: Cambios producidos en la presión arterial media (PAM) tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC).** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. El valor máximo de la PAM basal tanto en los enfermos con ARC alterada/abolida (137 mmHg) como en los enfermos con ARC preservada (93 mmHg) correspondió a un outlier. Tanto el valor máximo (103 mmHg) como mínimo (66 mmHg) de la PAM a los 120 min. de la infusión en los pacientes con ARC preservada también correspondieron a un outlier.

Por lo tanto, el comportamiento de la PPC a lo largo del tiempo fue similar en los pacientes con ARC preservada y en los pacientes con ARC alterada/abolida ( $p=0,32$ ), **Figura 8**.

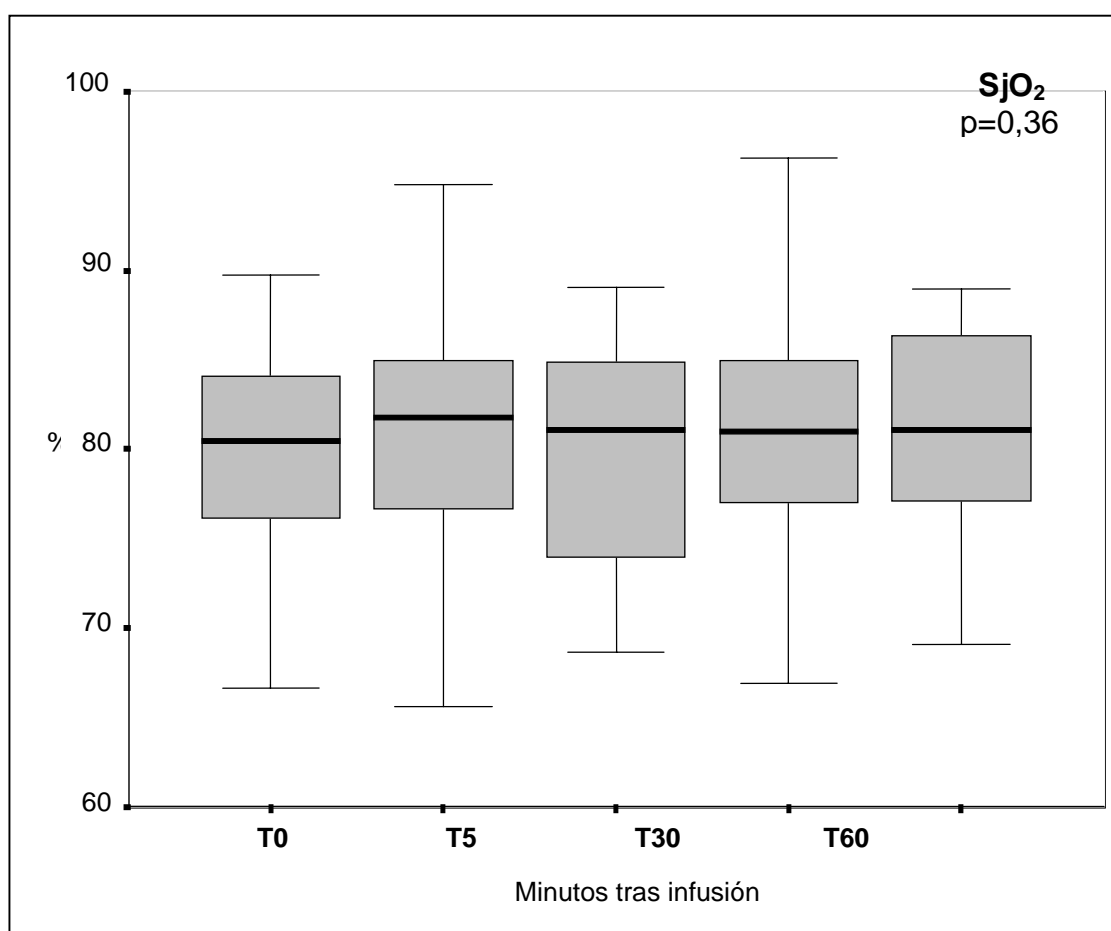


**Figura 8: Cambios producidos en la presión de perfusión cerebral (PPC) tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC).** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. En los pacientes con ARC alterada/abolida, el valor máximo de PPC basal (94 mmHg) y a los 120 min. (108 mmHg) tras la infusión de SSH al 7,2% correspondió a un outlier. En los pacientes con ARC preservada, el valor mínimo de la PPC basal (42 mmHg) y el valor máximo (96 mmHg) y mínimo de la PPC (45 mmHg) a los 120 min. también correspondieron a un outlier.

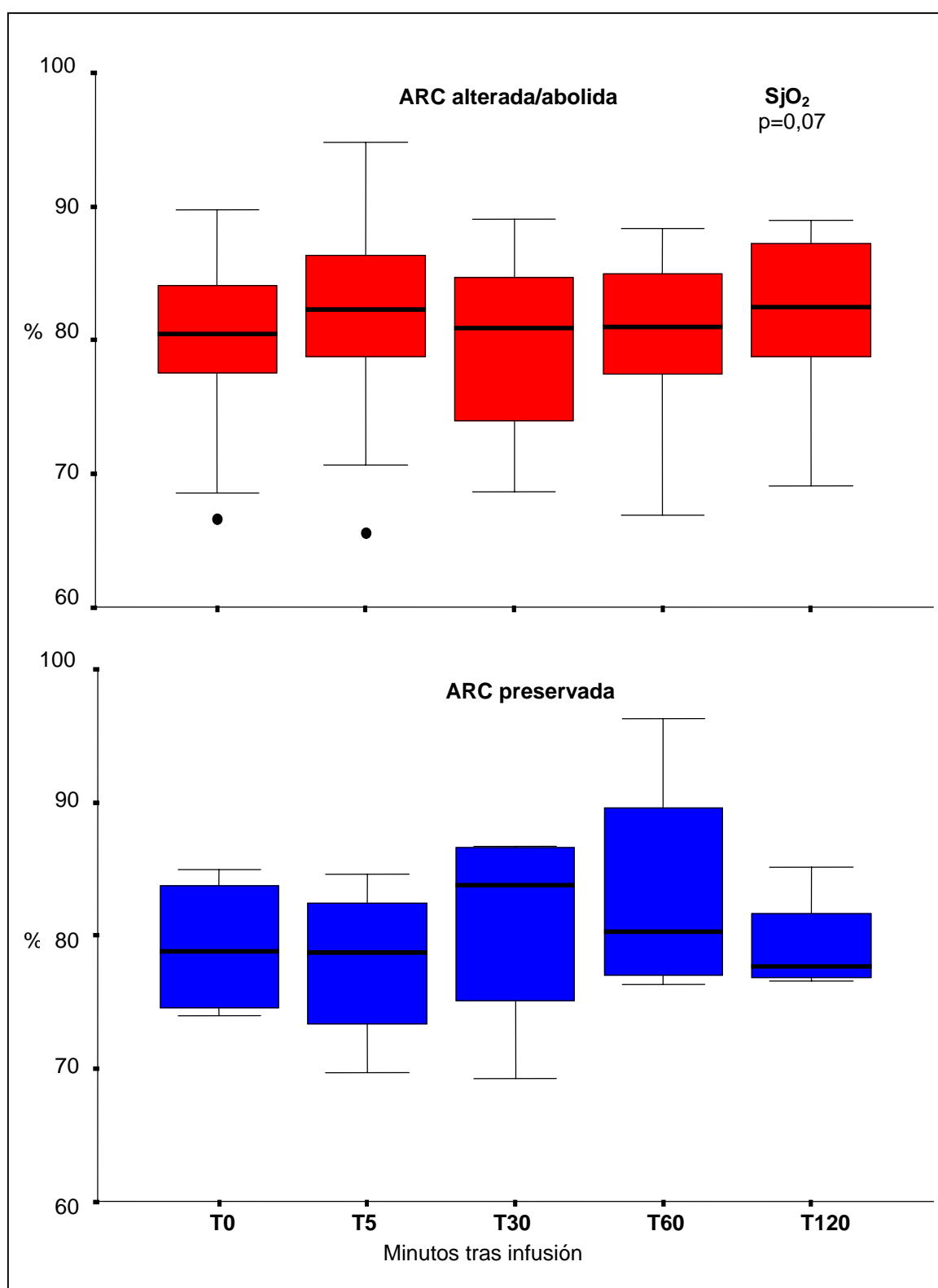
Los cambios de la PAM y los cambios de la PIC producidos durante el periodo de estudio, en ningún momento, se correlacionaron de forma estadísticamente significativa, ni en el grupo de pacientes con ARC preservada ( $p=0,74$ ), ni en el grupo de pacientes con ARC alterada/abolida ( $p=0,27$ ).

## 2. Cambios en la $SjO_2$

El SSH al 7,2% no produjo cambios significativos en la  $SjO_2$  ( $p=0,36$ ), **Figura 9**. El comportamiento de la  $SjO_2$  a lo largo del tiempo fue similar en los pacientes con ARC preservada y en los pacientes con ARC alterada/abolidas ( $p=0,07$ ), **Figura 10**.



**Figura 9. Cambios en la  $SjO_2$  (%) en todo el grupo tras administrar SSH al 7,2%.** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo.



**Figura 10. Cambios en la SjO<sub>2</sub> (%) según el estado de autorregulación cerebral (ARC) tras administrar SSH al 7,2%.** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. En los pacientes con ARC alterada/abolida el valor mínimo basal (66,7%) y a los 5 min. tras administrar la infusión (65,6%) correspondió a un outlier

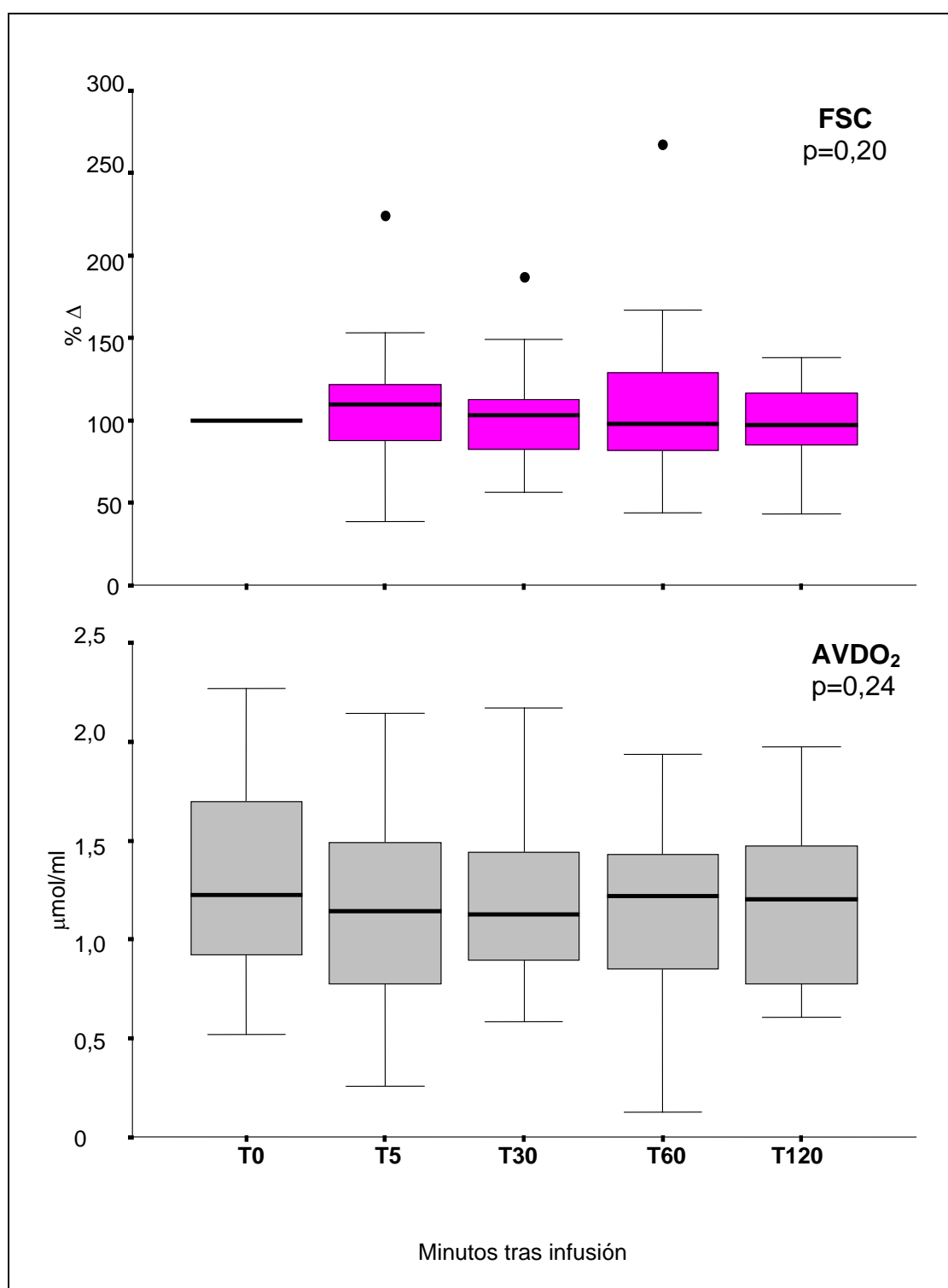


### 3. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub>

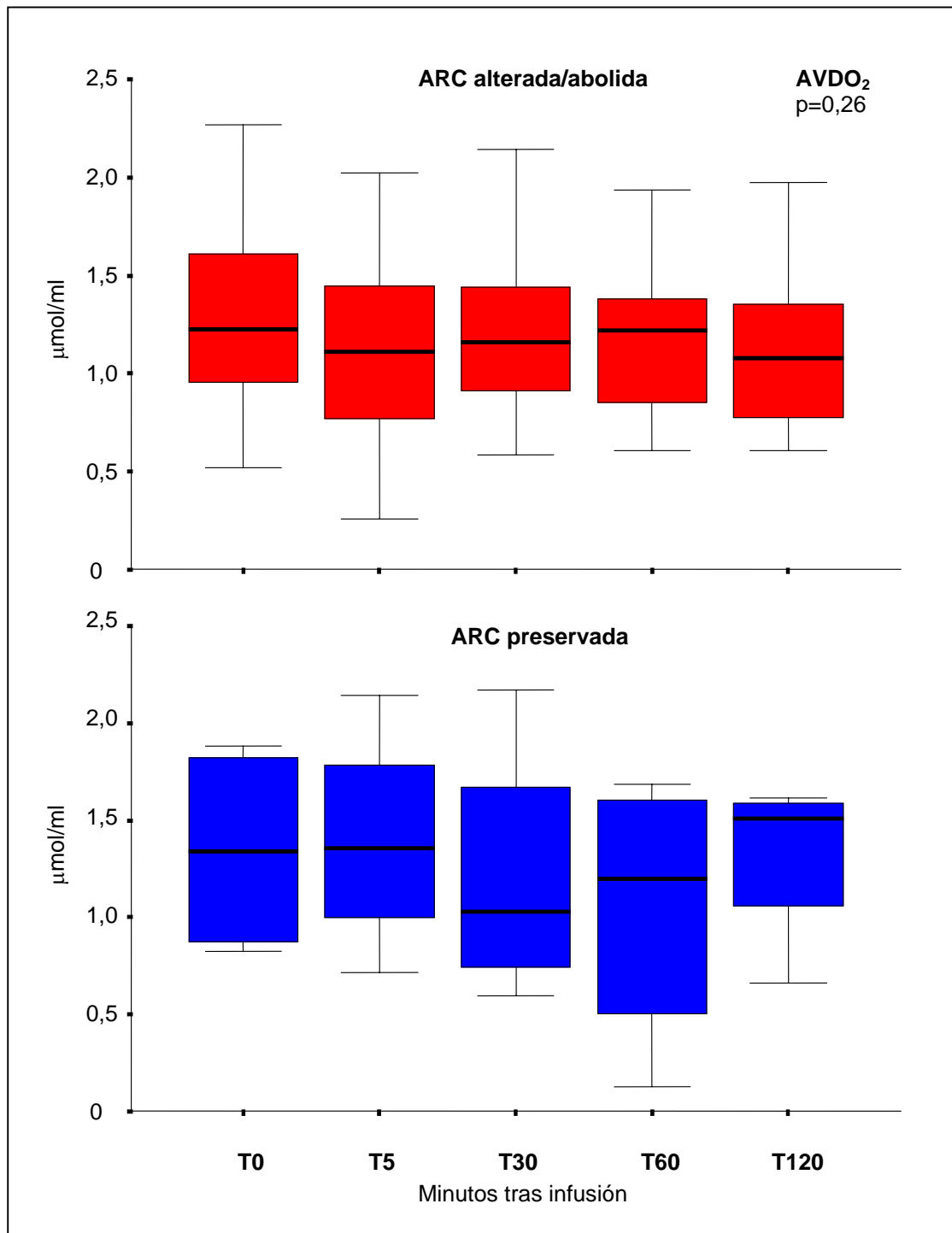
Tras la administración de SSH al 7,2%, no se produjeron cambios significativos en las AVDO<sub>2</sub> ( $p=0,24$ ). A los 5 minutos de la infusión del SSH las AVDO<sub>2</sub> experimentaron un ligero descenso que reflejaron un incremento porcentual medio del FSC estimado del 11,7%, aunque este cambio no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,20$ ), **Figura 11**.

El comportamiento de las AVDO<sub>2</sub> a lo largo del tiempo fue similar en los pacientes con ARC preservada y en los pacientes con ARC alterada/abolida ( $p=0,26$ ), **Figura 12**. Ello determinó que no existieran diferencias significativas ( $p=0,06$ ) entre grupos en el porcentaje de variación del FSC estimado a partir de las AVDO<sub>2</sub> a lo largo del tiempo **Figura 13**.

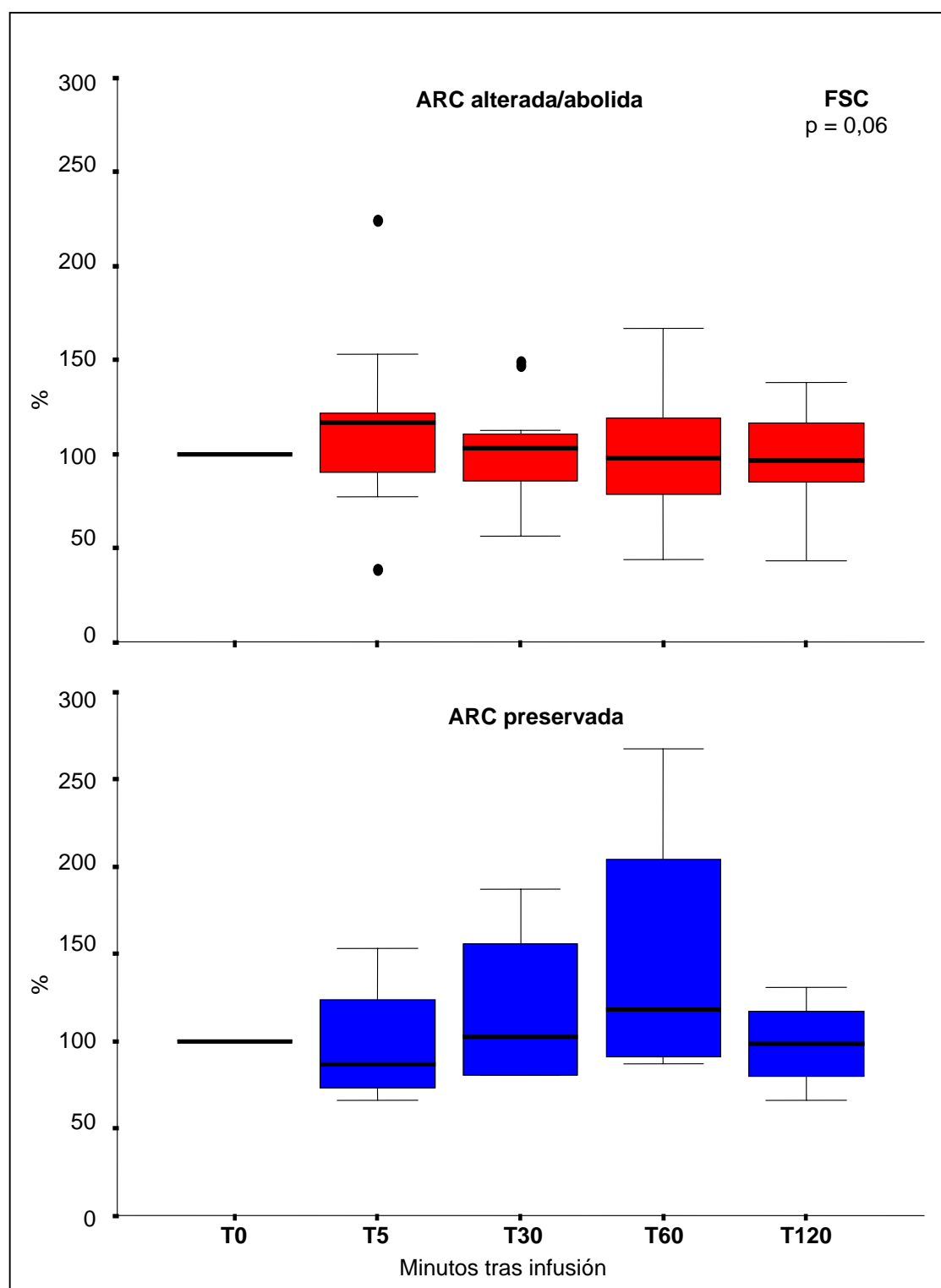
En los pacientes con ARC alterada/abolida, las AVDO<sub>2</sub> experimentaron un descenso a los 5 minutos para volver posteriormente a valores basales, **Figura 12**. Este descenso en las AVDO<sub>2</sub> reflejó un incremento porcentual medio en el FSC del 15%. En los pacientes con ARC preservada, a los 30 minutos tras infundir el SSH las AVDO<sub>2</sub> descendieron de forma importante volviendo a valores próximos a los basales media hora más tarde, **Figura 12**. Este descenso en las AVDO<sub>2</sub> conllevó un incremento porcentual medio en el FSC estimado del 48%.



**Figura 11. Cambios producidos en las diferencias arteriovenosas de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>) y cambios porcentuales en el FSC estimado (% Δ FSC) a partir de las AVDO<sub>2</sub> tras la infusión de SSH al 7,2% en la totalidad de la serie. El % Δ FSC basal ha sido expresado como 100%. Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. El valor porcentual del FSC estimado máximo a los 5 min. (225 %), 30 min. (187%) y a los 60 min. (268%) correspondió a un outlier.**



**Figura 12.** Cambios producidos en las diferencias arteriovenosas de oxígeno (AVDO<sub>2</sub>) tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC). Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo.



**Figura 13. Cambios porcentuales en el FSC estimado (%  $\Delta$  FSC) a partir de las AVDO<sub>2</sub> tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC). El %  $\Delta$  FSC basal ha sido expresado como 100%. Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. En los pacientes con ARC alterada/abolida, el valor mínimo a los 5 min. (39%) y el valor máximo a los 5 min.(225%) y a los 30 min. (147%,149%) correspondieron a outliers.**

## Efecto del SSH 7,2% sobre la hemodinámica sistémica

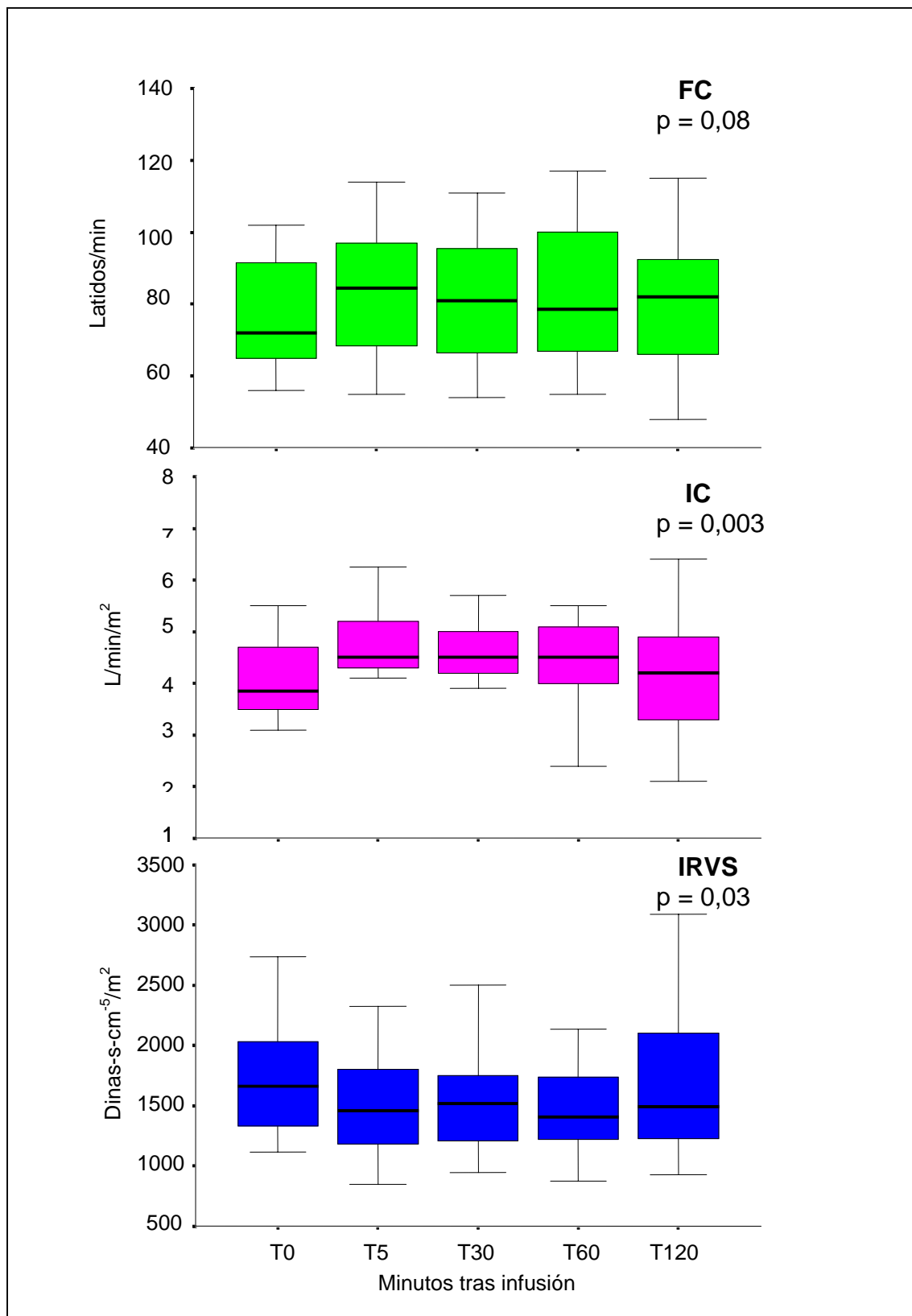
### 1. Cambios en la FC, IC, IRVS, PCPC y diuresis

Tras la infusión del SSH al 7.2%, mientras que la FC no se modificó de forma significativa ( $p = 0,08$ ), el IC aumentó de forma significativa ( $p = 0,003$ ) y el IRVS disminuyeron de forma significativa ( $p = 0,03$ ) **Figura 14**.

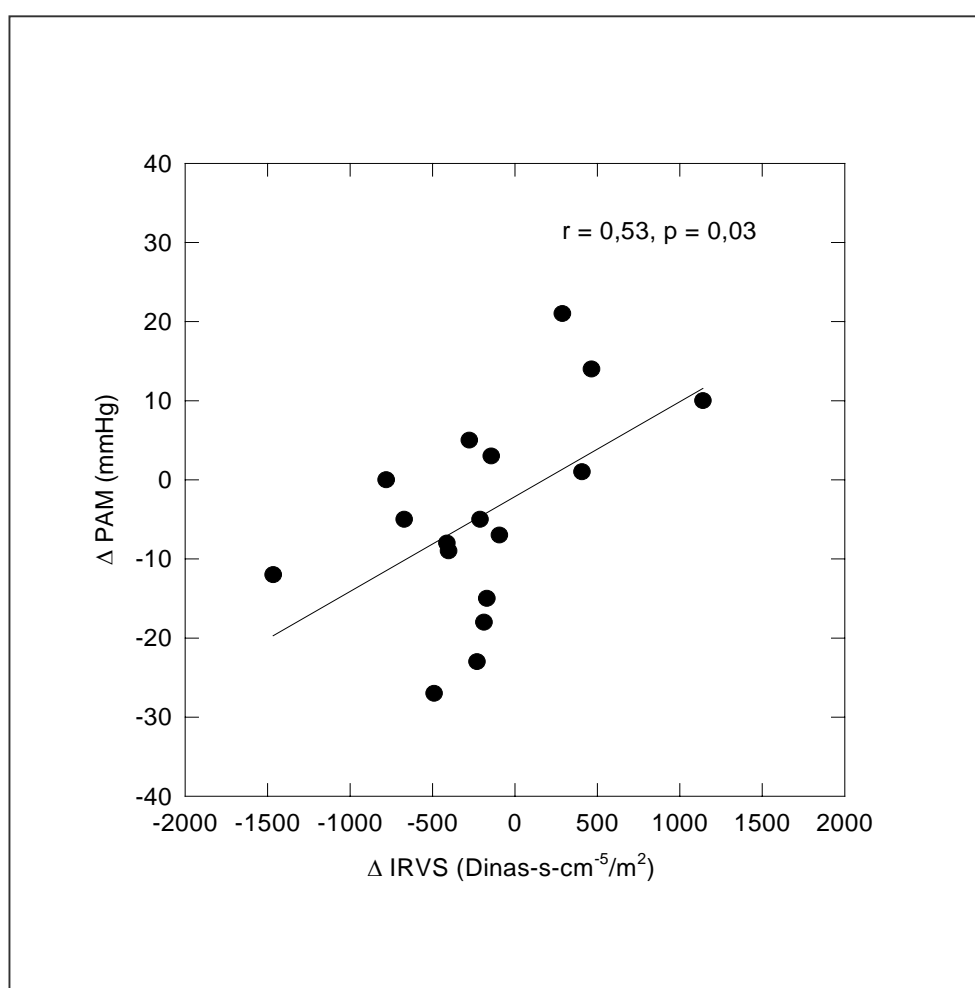
Existió una buena correlación positiva ( $r = 0,53$ ), estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ), entre los cambios producidos en la PAM y el IRVS a los 120 minutos de administrar el SSH al 7,2%, **Figura 15**. En el resto de determinaciones dichos cambios no fueron estadísticamente significativos ( $p > 0,05$ ), probablemente debido al tamaño de la muestra.

No existieron diferencias significativas en el comportamiento de la FC ( $p = 0,68$ ), IC ( $p = 0,71$ ) e IRVS (0,64) a lo largo del tiempo según el estado de ARC. Aunque los valores del IC fueron significativamente diferentes en los pacientes con la ARC preservada y en los pacientes con la ARC alterada/abolida ( $p = 0,004$ ), **Figura 16**.

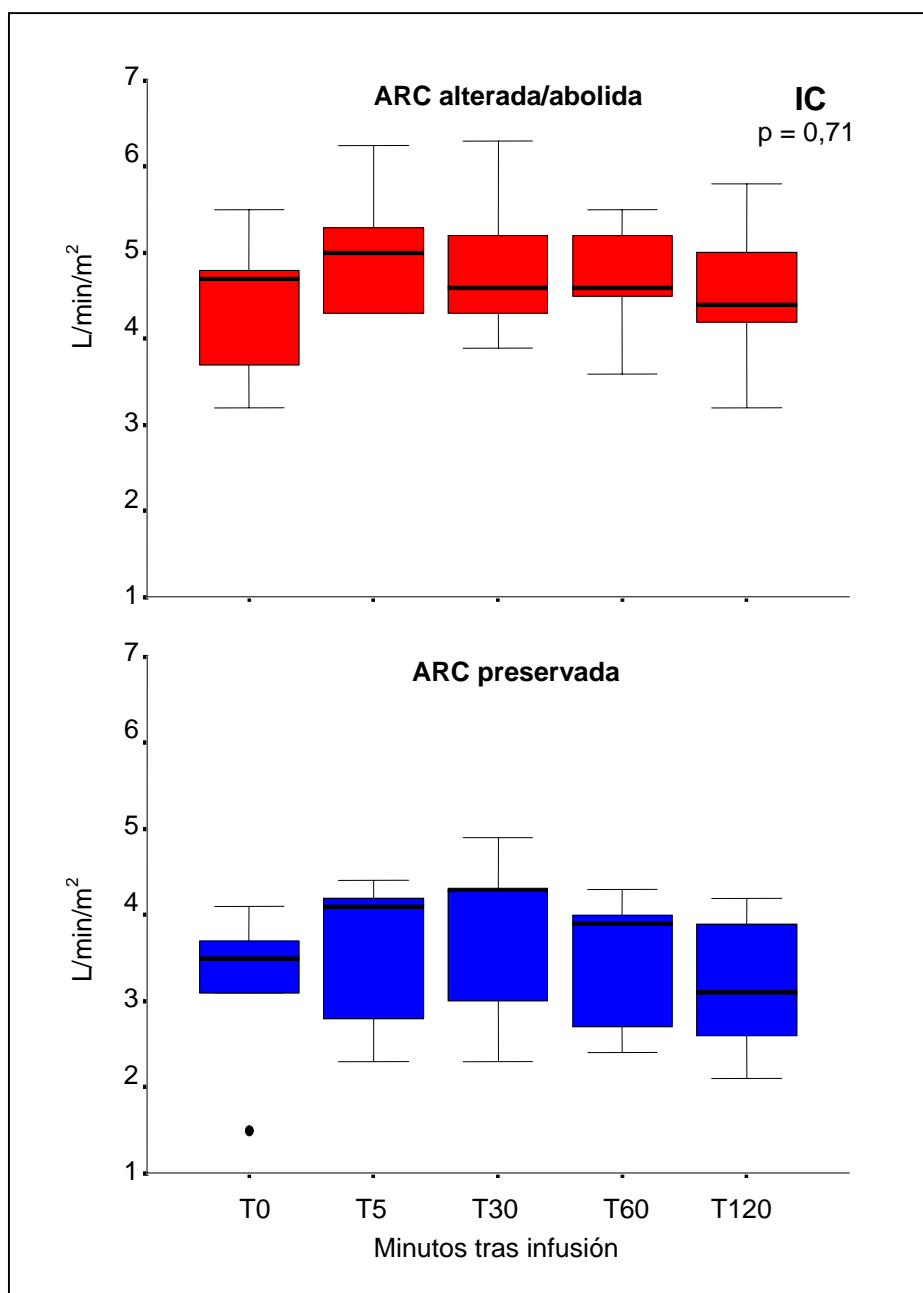
A los 5 min tras finalizar la infusión de SSH al 7,2% la PCPC aumentó de forma significativa ( $p = 0,01$ ), volviendo posteriormente a valores basales, **Figura 17**. Durante el estudio, la diuresis aumentó un 13,43 %, pero éste no resultó ser estadísticamente significativo ( $p = 0,08$ ), **Figura 18**. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de la PCPC y en el gasto urinario según el estado de ARC ( $p > 0,05$ ).



**Figura 14.** Cambios producidos en la frecuencia cardiaca (FC), en el índice cardiaco (IC) y en el índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) tras la infusión de SSH al 7,2% en la totalidad de la serie. Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo.

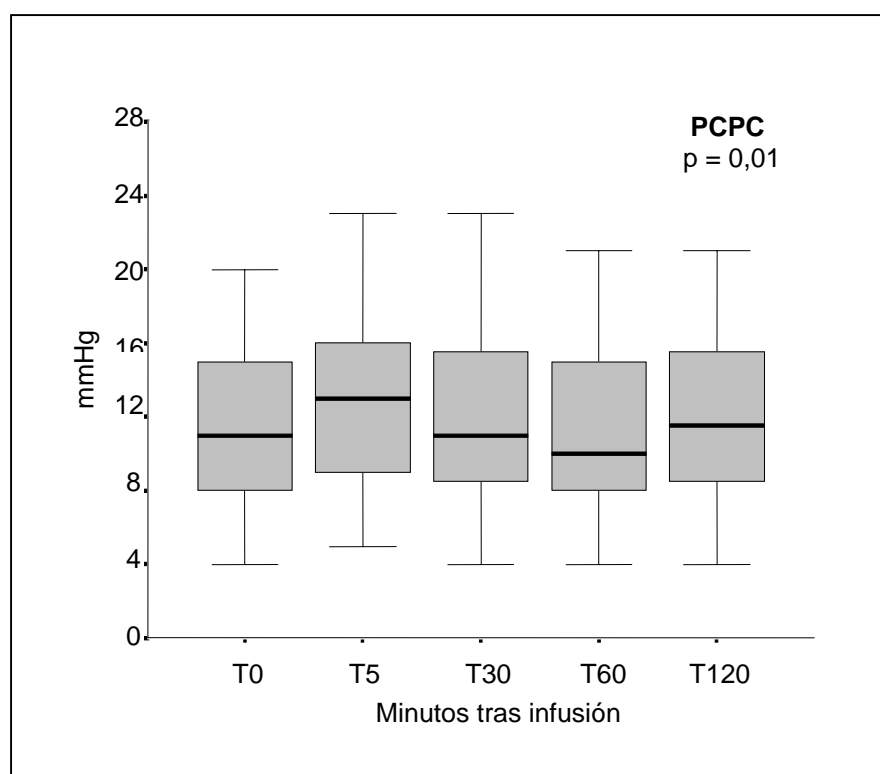


**Figura 15.** Correlación entre los cambios producidos en la presión arterial media ( $\Delta \text{PAM}$ ) vs cambios en el índice de resistencias vasculares sistémicas ( $\Delta \text{IRVS}$ ) a los 120 minutos de la infusión del SSH al 7,2% en la totalidad de la serie. Cuando disminuye el IRVS disminuye la PAM.

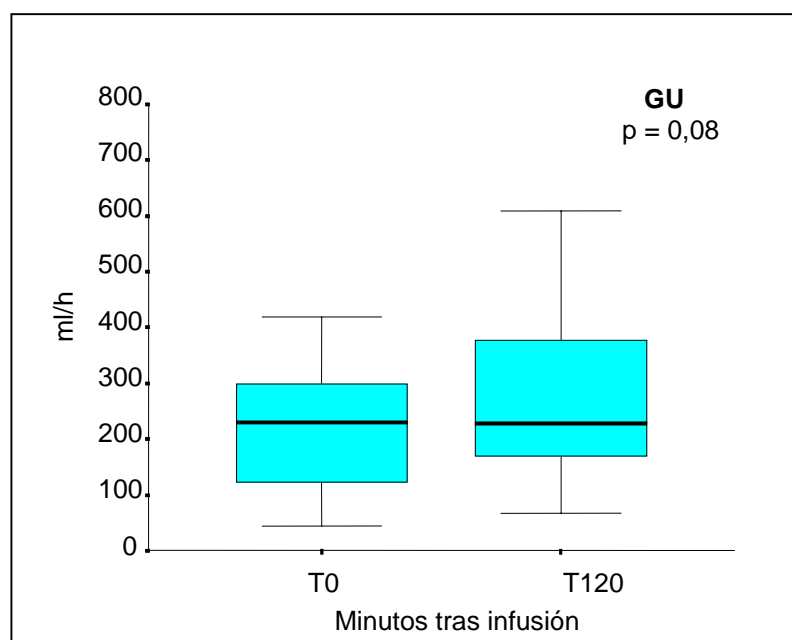


**Figura 16: Cambios producidos en el índice cardiaco (IC) tras la infusión de SSH al 7,2% según el estado de autorregulación cerebral (ARC).** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo. En los pacientes con ARC preservada, el valor mínimo del IC basal (1,5 L/min/m<sup>2</sup>) correspondió a un outlier.





**Figura 17. Cambios producidos en la presión capilar pulmonar enclavada (PCPC) tras la infusión de SSH al 7,2% en la totalidad de la serie.** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo.



**Figura 18. Cambios producidos en el gasto urinario (GU) tras la infusión de SSH al 7,2% en la totalidad de la serie.** Resultados expresados en mediana, percentil 25 y 75 y valor mínimo y máximo.

### **Cambios en el pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> y temperatura**

La **Tabla 5** muestra los valores basales y tras la administración de SSH al 7,2%, del pH, pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> arterial, y de la temperatura. El pH arterial disminuyó de forma significativa ( $p = 0,001$ ) a lo largo de todo el periodo de estudio mientras que el resto de variables no se modificaron de forma estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 5. Valores del pH arterial, presión arterial de dióxido de carbono y oxígeno y de la temperatura previa administración del SSH al 7,2% y durante el estudio de todo el grupo**

	T <sub>0</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>
PHa	7,37 [7,31-7,46]	7,35 [7,29-7,43]*	7,36 [7,29-7,43]*	7,36 [7,29-7,43]*	7,33 [7,31-7,44]*
PaO <sub>2</sub> (torr)	139,0 [112,0-157,5]	135,5 [116,8-155,3]	136,5 [117,5-165,5]	129,0 [112,3-170,6]	129,0 [115,0-164,0]
PaCO <sub>2</sub> (torr)	33,0 [27,2-35,9]	33,7 [23,6-38,0]	33,7 [26,7-37,5]	34,2 [27,7-38,0]	33,9 [27,2-38,3]
Temperatura (°C)	38,1 [37,0-38,5]	—	—	—	38,1 [37,1-38,5]

PHa: PH arterial, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de CO<sub>2</sub>. Resultados en mediana [P25-P75].

Test de Mann-Whitney

\*p = 0,001

### Efecto del SSH 7,2% sobre los datos de laboratorio

La **tabla 6** muestra los valores de laboratorio previa administración del SSH al 7,2% y durante el periodo de estudio en todo el grupo. La Hb disminuyó de forma significativa ( $p = 0,006$ ) durante los primeros 60 minutos para después volver a valores basales. La osmolalidad, el sodio y el cloro sérico aumentaron de forma estadísticamente significativa ( $p \leq 0,04$ ) durante todo el periodo de estudio, los máximos valores se obtuvieron a los 5 minutos de haber finalizado la administración. El potasio sérico disminuyó significativamente ( $p < 0,001$ ) en T<sub>5</sub> volviendo posteriormente a valores basales. No se hallaron cambios estadísticamente significativos ( $p > 0,11$ ) ni en la urea y ni en la creatinina a lo largo del periodo de estudio.

Los cambios producidos en la PIC y en el Hto no se correlacionaron de forma significativa ( $p > 0,15$ ) en ningún momento del estudio, al igual que los cambios producidos en la PIC y en la osmolalidad sérica. Únicamente destacar que a los 5 minutos existió una buena correlación positiva ( $r = 0,45$ ) no estadísticamente significativa ( $p = 0,09$ ) entre los cambios producidos en la PIC y los cambios producidos en la osmolalidad sérica. En ningún momento, tampoco se correlacionaron de forma significativa ( $p > 0,18$ ) los cambios producidos en la PIC y en el sodio sérico.

Los cambios producidos en el IC y en el sodio sérico se correlacionaron positivamente ( $r = 0,59$ ) de forma significativa ( $p = 0,03$ ) a los 30 minutos **Figura 19**, mientras que los cambios producidos en el IRVS y en el sodio sérico se correlacionaron negativamente ( $r = -0,62$ ) de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ) a los 120 minutos, **Figura 20**.

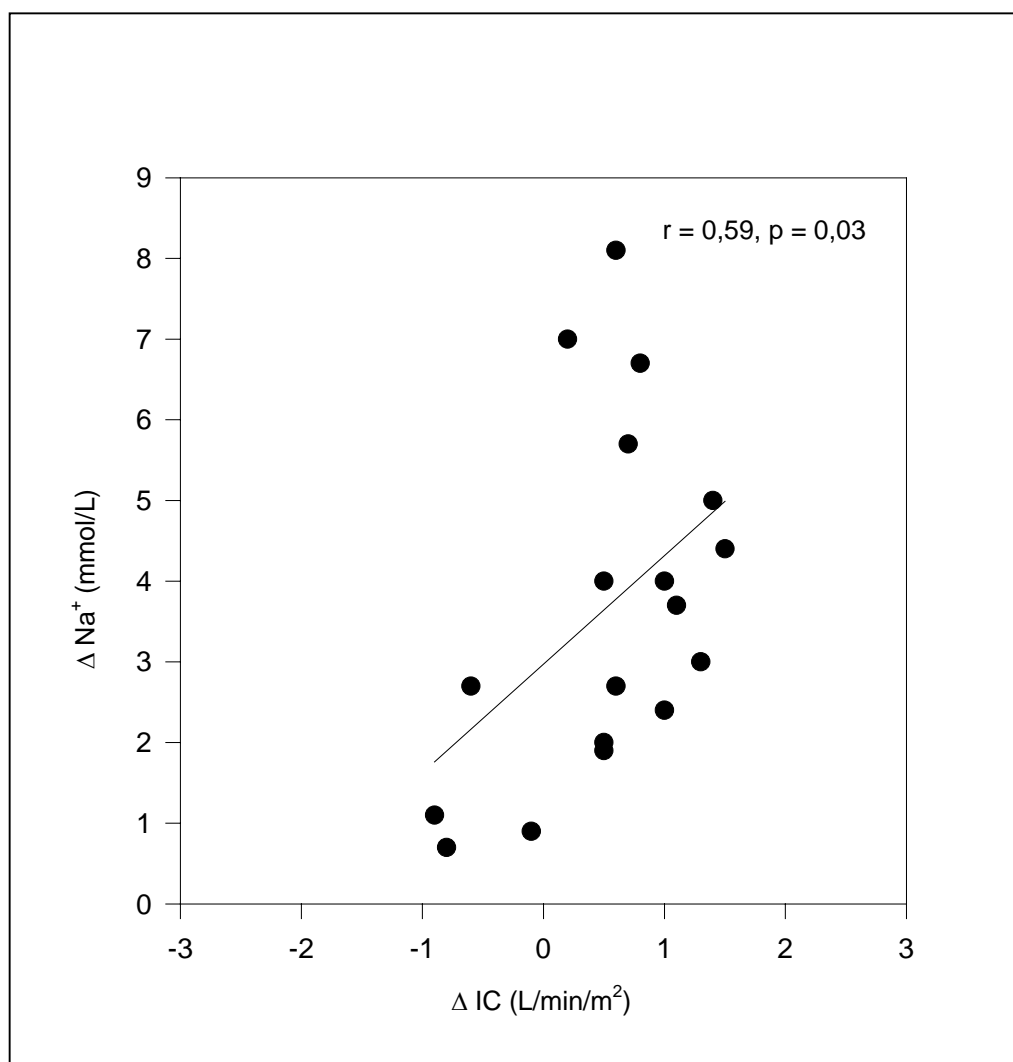
Tabla 6. Valores de laboratorio previa administración del SSH al 7,2% y durante el estudio de todo el grupo

	T <sub>0</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>120</sub>
Hemoglobina (g/dl)	11,4 [10,3-12,4]	—	11,1 [9,8-12,0]*	11,2 [9,9-11,9]*	11,3 [10,0-11,9]
Osmolalidad (mOsm/kg)	291,0 [281,0-299,0]	297,0 [290,0-310,0]*	294,0 [291,0-307,0]*	295,0 [287,0-308,0]*	293,0 [286,5-299,5]*
Sodio (mmol/l)	140,5 [138,0-145,9]	145,5 [142,5-153,8]*	144,7 [140,1-151,5]*	143,7 [140,2-149,8]*	144,0 [140,0-147,4]*
Potasio (mmol/l)	4,0 [3,7-4,3]	3,8 [3,4-4,0]*	3,9 [3,6-4,2]	3,9 [3,6-4,2]	3,8 [3,6-4,2]
Cloro (mmol/l)	115,1 [109,3-120,0]	122,0 [114,6-124,8]*	119,3 [112,7-124,0]*	117,8 [112,8-124,0]*	117,8 [110,0-123,2]*
Urea (mmol/l)	19,0 [15,5-23,0]	19,0 [15,5-23,0]	19,0 [16,5-24,5]	20,0 [16,0-25,0]	20,0 [17,0-24,8]
Creatinina (μmol/l)	0,8 [0,7-0,9]	0,8 [0,6-1,0]	0,8 [0,7-0,9]	0,8 [0,7-1,0]	0,8 [0,7-0,9]

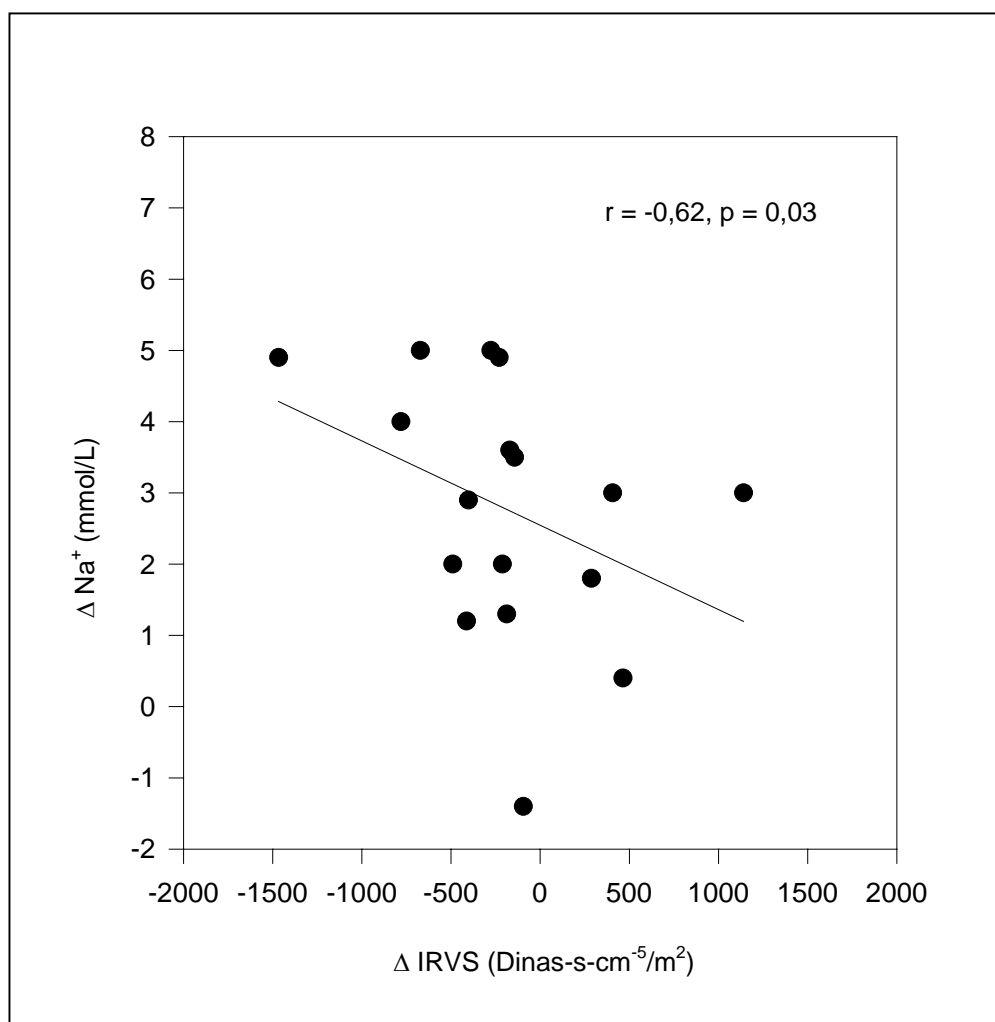
Resultados en mediana [P25-P75].

Test de Mann-Whitney

\*p ≤ 0,05



**Figura 19.** Correlación entre los cambios producidos en el índice cardíaco ( $\Delta IC$ ) vs cambios en el sodio sérico ( $\Delta Na^+$ ) a los 30 minutos de la infusión de SSH al 7,2%. Los aumentos del IC se asocian a aumentos de  $Na^+$  sérico.



**Figura 20.** Correlación entre los cambios producidos en el índice de resistencias vasculares sistémicas ( $\Delta \text{IRVS}$ ) vs cambios en el sodio sérico ( $\Delta \text{Na}^+$ ) a los 120 minutos de la infusión de SSH al 7,2%. Los descensos del IRVS se asocian a aumentos de  $\text{Na}^+$  sérico.

## Resultados neurológicos

Los resultados neurológicos según la escala de resultados de Glasgow (GOS) realizada a los 6 meses se muestran en la **Tabla 7**. Tres pacientes murieron a causa de una hipertensión intracraneal refractaria al tratamiento, dos debido a un distrés respiratorio y uno a fallo multiorgánico, todos excepto el último presentaban la ARC alterada/abolida.

De los pacientes con TCE grave ( $GCS \leq 8$ ) el 57,1% presentaron un mal resultado (1 severa discapacidad, 2 permanecieron en estado vegetativo y 5 murieron), 4 presentaron una discapacidad moderada y 2 una buena recuperación. La mitad de los pacientes con un TCE moderado ( $GCS = 9 - 12$ ) tuvieron un buen resultado (1 buena recuperación y 2 moderada discapacidad) y la otra mitad un mal resultado (2 severa discapacidad y 1 murió).

El 66,7% de los pacientes con ARC alterada/abolida (15 pacientes) presentaron un mal resultado (5 murieron, 2 permanecieron en estado vegetativo y 3 presentaron una discapacidad severa) y el 33,3% presentaron un buen resultado (4 presentaron una discapacidad moderada y 1 una buena recuperación). De los 5 pacientes con la ARC preservada, 4 presentaron un buen resultado (2 buena recuperación y 2 moderada discapacidad) y uno murió.

La **tabla 8** muestra la GOS según los hallazgos de la TC cerebral pre-estudio categorizados de acuerdo con las definiciones del Traumatic Coma Data Bank (lesión difusa tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV, y lesión focal evacuada y no evacuada) (243).



**Tabla 7. Descripción de los resultados neurológicos según la escala de resultados de Glasgow (GOS) a los 6 meses**

GOS	n	%
Buenos resultados	9	45%
Buena recuperación	3	15%
Moderada discapacidad	6	30%
Malos resultados	11	55%
Severa discapacidad	3	15%
Estado vegetativo	2	10%
Muerte	6	30%

**Tabla 8. Evolución de los pacientes según la escala de resultados de Glasgow relacionada con las categorías diagnósticas del Traumatic Coma Data Bank según los hallazgos en la TC**

Categoría diagnóstica	Nº casos (%)	Buenos resultados		Malos resultados		
		Buena Recuperación (%)	Discapacidad moderada (%)	Discapacidad severa (%)	Estado vegetativo	Exitus (%)
Lesión difusa II	8 (40)	2 (10)	3 (15)	1 (5)	0	2 (10)
Lesión difusa III	3 (15)	0	2 (10)	0	1 (5)	0
Lesión difusa IV	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
Masa evacuada	6 (30)	0	1 (5)	1 (5)	1 (5)	3 (15)
Masa no evacuada	2 (10)	0	0	1 (5)	0	1 (5)

## **VI. DISCUSIÓN**

---

## **VI. DISCUSIÓN**

1. Aspectos metodológicos: homogeneidad del grupo y consideraciones generales
2. Diferencias arterioyugulares de oxígeno como método de estudio del flujo sanguíneo cerebral
3. Patrones radiológicos y resultados neurológicos
4. Estado de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación cerebral
5. Efecto del SSH al 7,2% sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral
6. Efecto del SSH al 7,2% sobre la hemodinámica sistémica
7. Efecto del SSH al 7,2% sobre los valores de laboratorio
8. Efectos secundarios
9. Implicaciones terapéuticas

## **1. Aspectos metodológicos: homogeneidad del grupo y consideraciones generales**

Entre un 50% y un 75% de los pacientes con un TCE grave presentan HIC durante la fase aguda del traumatismo (233). Se ha demostrado que en esta fase la morbi-mortalidad de estos pacientes está íntimamente relacionada con los episodios de HIC y de hipotensión arterial (234,260,437). Por lo tanto, para reducir la mortalidad y mejorar el resultado neurológico de estos pacientes la hipotensión arterial debe ser evitada y la HIC tratada de forma agresiva.

Desde hace más de 30 años, las soluciones hipertónicas vienen ocupando un lugar central en el tratamiento de la HIC, siendo el manitol la solución hipertónica más utilizada. En los últimos años, el estudio y mejor conocimiento de las características fisiopatológicas de la BHE, ha llevado a numerosos autores a realizar ensayos con soluciones hipertónicas alternativas en el tratamiento agudo de la HIC, destacando por varios motivos las SSH (14,158,181,196,457,464,471). Por una parte, los pequeños volúmenes de SSH necesarios para la reanimación volémica las convierten en soluciones prácticas y eficientes para su administración prehospitalaria. Por otra parte, la administración de manitol puede dar lugar a situaciones de hipovolemia, insuficiencia renal aguda, hiperkaliemia, hipotensión, y a un efecto de “rebote” sobre la PIC (14,158,181,196,457,464,471). La capacidad de las SSH para disminuir la PIC sin ocasionar hipovolemia puede ofrecer ventajas respecto a otros agentes osmóticos en la prevención de lesiones isquémicas secundarias a episodios de hipotensión (173,176,314). Estudios clínicos, con series pequeñas, han demostrado que las SSH son capaces de reducir la PIC y aumentar la PPC en pacientes con un TCE e HIC (107,145,302,319,367,398,453). De igual forma, las SSH han demostrado su eficacia en pacientes con HIC refractaria al tratamiento estándar (145,155,181,367,418,464). Además, también se ha sugerido que las soluciones salinas hipertónicas/hiperoncóticas son capaces de modular la respuesta inflamatoria aguda que tiene lugar en el TCE (146). Debido al desconocimiento de las implicaciones fisiológicas que puede conllevar la

administración de altas concentraciones de sodio, las SSH todavía no forman parte del tratamiento estándar de la HIC. Las SSH han sido utilizadas a distintas concentraciones (107,111,321,367,418,464), aunque las soluciones óptimas parecen ser las concentraciones al 7,2% y al 7,5% al conseguir los máximos beneficios con los mínimos efectos secundarios (140,423). La dosis máxima de SSH al 7,2% o al 7,5% que puede ser administrada con seguridad no se conoce. Los estudios clínicos generalmente no administran más de 250 ml (aproximadamente 4 ml /kg) (151,440), para evitar situaciones graves de hipernatremia e hiperosmolalidad.

Las SSH, frecuentemente, han sido asociadas a coloides, tales como el hidroxietilalmidón o dextranos, en la reanimación de pacientes o animales con shock hemorrágico, para prolongar sus efectos sobre la hemodinámica sistémica (151,200,230,402,442,443). Nosotros decidimos no asociar un coloide ya que los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban hemodinámicamente estables y normovolémicos, sin signos de sangrado activo, la única pérdida de sangre era la ocasionada por la extracción de muestras.

Este estudio fue realizado en 20 pacientes con un TCE grave o moderado según la GCS que presentaron una PIC  $\geq 15$  mmHg durante las primeras 72 horas tras el accidente, ya que es durante este periodo cuando generalmente los pacientes presentan mayor edema cerebral y una PIC más elevada. Aunque en seis pacientes la puntuación en la GCS inicial fue mayor de ocho, fueron considerados TCE graves ya que las lesiones cerebrales observadas en la TC eran graves y dejados a su evolución natural era de prever un deterioro del GCS inicial.

El valor absoluto a partir del cual la PIC debe ser tratada todavía no está claro. Pequeños estudios no controlados sugieren que el umbral a partir del cual la PIC debe ser tratada se sitúa entre 15 y 25 mmHg (245,365). Debido a que los pacientes que presentan lesiones en la zona profunda del lóbulo temporal o frontal pueden herniarse con una PIC mayor de 20 mmHg (239), decidimos que

iniciaríamos la administración del SSH al 7,2% cuando los pacientes presentaran una PIC media mayor o igual a 15 mmHg.

Los criterios de exclusión fueron aplicados a todos aquellos pacientes a los que la administración de los SSH podría resultar perjudicial así como aquellos que habían recibido barbitúricos en algún momento, ya que estos fármacos al reducir el  $\text{CRMO}_2$  interfieren en las mediciones del FSC estimado. Además, para evitar confusión entre los efectos producidos sobre la PIC por el manitol y los SSH, excluimos aquellos pacientes que habían recibido manitol durante las 4 horas previas al estudio y habían experimentado buena respuesta. Por último, excluimos a los pacientes que habían recibido vasopresina durante las 8 horas previas al estudio, debido al efecto antidiurético de este fármaco, aumentando la reabsorción de agua libre y por consiguiente interfiriendo en la concentración de sodio sérico.

En todos los pacientes se aplicaron las medidas terapéuticas generales del protocolo del TCE grave vigente en nuestra UCI durante el periodo de estudio. Para poder objetivar los cambios producidos por el SSH al 7,2% sobre la hemodinámica sistémica se colocó un catéter en arteria pulmonar. En dos pacientes no fue posible su colocación previamente a la administración de SSH por presentar una HIC ( $> 25$  mmHg) refractaria al tratamiento estándar que obligó a la administración urgente de SSH. En estos dos pacientes la volemia fue determinada mediante la medición de la PVC. En los 4 primeros enfermos incluidos en el estudio, no se determinó la osmolalidad plasmática, el sodio ni el potasio sérico a los 5 minutos de administrar el SSH, fue posteriormente, al observar un importante descenso de la PIC en este momento, que decidimos analizar estas variables a los 5 minutos. En otro enfermo, la osmolalidad plasmática y urinaria no pudieron ser determinadas en ningún momento, por razones técnicas.

A pesar de la utilización de drogas vasoactivas para aumentar la presión arterial en la mayoría de los enfermos, los cambios hemodinámicos acontecidos durante el periodo de estudio pueden ser atribuidos a la administración del SSH ya que

durante este periodo no fue modificada la dosificación de los fármacos administrados ni se inició la administración de ningún otro.

Al analizar los resultados demográficos de nuestros pacientes observamos que, al igual que en otras series de países occidentales (429,444), la mayor parte de los TCE ocurre en hombres jóvenes y que la causa más frecuente son los accidentes de tráfico. El GCS inicial también coincide con otros estudios clínicos realizados con SSH en pacientes con TCE (107,319).

La mayoría de pacientes (70%) presentaba otras lesiones traumáticas asociadas, hecho que explicaría la inestabilidad hemodinámica previa al estudio y el pronóstico de algunos enfermos. El tipo de lesión tomográfica más cercana al momento del estudio y su relación con el resultado neurológico de los pacientes se comenta más adelante.

### **2. Diferencias arterioyugulares de oxígeno como método de estudio del flujo sanguíneo cerebral**

En nuestro estudio, el tiempo de permanencia del catéter yugular osciló entre 2 y 10 días. Ningún paciente presentó ninguna de las complicaciones potenciales relacionadas con la colocación o permanencia del catéter en el bulbo de la yugular.

El método clínico ideal para medir el FSC debería ser transportable; fiable y preciso; no invasivo; tener capacidad para hacer mediciones continuas o frecuentemente repetibles; y ser fácil de usar y barato. El cálculo de las AVDO<sub>2</sub> no requiere una tecnología especializada, es mínimamente invasivo, puede realizarse a la cabecera del enfermo y repetirse cuantas veces sea necesario. Por estos motivos, al no disponer del material necesario para realizar mediciones directas del FSC, elegimos la metodología basada en las AVDO<sub>2</sub> propuesta por Robertson y col. (339).



Las  $AVDO_2$  han sido utilizadas por diferentes autores para estimar los cambios en el FSC (287,353,374). Las  $AVDO_2$  reflejan el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno del cerebro, permitiendo estimar el flujo sanguíneo cerebral global tras una serie de consideraciones metodológicas. Para que los valores obtenidos de las muestras extraídas de la vena yugular interna proporcionaran información sobre la oxigenación cerebral global, en las lesiones difusas el catéter fue colocado en el lado donde el drenaje venoso es más importante que, según estudios anatómicos, suele ser el lado derecho (125). Mientras que en las lesiones focales se colocó en el lado del hemisferio afectado, ya que es donde existen más posibilidades de detectar valores de la  $SjO_2$  anómalos (100). A nivel del bulbo de la yugular, tan solo un 2-3%, como máximo un 7%, de la sangre del bulbo de la yugular procede de estructuras extracerebrales (meninges y órbita) (393). Para evitar la contaminación con sangre extracerebral, el correcto posicionamiento del catéter fue verificado y comprobado en todos los pacientes de forma periódica mediante radiografías laterales cráneo-cervicales. El nivel de sedo-analgesia fue de 6 según la escala Ramsay, para asegurar un  $CMRO_2$  constante; por otra parte, no se hallaron diferencias significativas entre los valores basales y post-administración de la solución en aquellos parámetros que pueden afectar al  $CMRO_2$  o directamente al FSC, tales como la temperatura y las presiones parciales de  $CO_2$  y  $O_2$  arterial. Durante el periodo de estudio no se movilizó al paciente ni se le sometió a ningún estímulo. Dado que las soluciones hipertónicas, tales como el manitol, disminuyen la viscosidad sanguínea por hemodilución (157,268,346,423), la Hb fue determinada en cada uno de los momentos en que se pretendía analizar el FSC, por lo tanto, las  $AVDO_2$  fueron calculadas con su Hb correspondiente. Por lo tanto, podemos asumir que los cambios producidos en las  $AVDO_2$  reflejan los cambios producidos en el FSC estimado.

### **3. Patrones radiológicos y resultados neurológicos**

Se ha observado que cuando los pacientes con un TCE grave se clasifican según la TC inicial en las seis categorías propuestas por Marshall y col. (243), su evolución

final es más claramente definible y predecible que cuando se clasifican únicamente en los grupos de lesión difusa y focal. La clasificación de Marshall permite identificar a pacientes que en un primer momento pudieran parecer clínicamente de bajo riesgo pero que con alta probabilidad desarrollaran HIC, por otra parte, esta clasificación establece una relación directa entre el grado de lesión inicial en la TC y la evolución de los pacientes. Así, los pacientes con una lesión difusa tipo I presentan la mortalidad más baja (10%) frente a los pacientes con una lesión difusa tipo IV que presentan la mortalidad más elevada (50%).

En los pacientes con un TCE grave se ha observado que la PIC elevada está fuertemente correlacionada con la morbi-mortalidad de estos pacientes (234,304). En nuestra serie, los porcentajes de pacientes que presentaron cada una de las seis categorías diagnósticas según la TC cerebral previa al estudio fueron similares a los observados en otros estudios (86,234,243,304), aunque ningún paciente presentó una TC normal (lesión difusa tipo I).

La mortalidad global de los pacientes estudiados fue del 30% y el porcentaje de malos resultados (pacientes fallecidos, en estado vegetativo o con grave incapacidad) del 55%. Estos resultados coinciden con los observados por Miller y col. en pacientes con un TCE grave e HIC controlada (260). Al igual que en otros estudios la causa más frecuente de muerte fue la neurológica (260,417). Sin embargo, la tasa de malos resultados en los pacientes con una lesión difusa tipo II, tipo III o IV, sobre todo la de estas dos últimas categorías, es inferior a la observada en otras serie (86,304,243). Ello podría ser debido a que la SSH al 7,2% resulta especialmente efectiva en los pacientes con una lesión difusa tipo III y tipo IV, posiblemente debido a que en estas categorías el edema puede ser el principal responsable del aumento de la PIC. En nuestro estudio los pacientes con una masa no evacuada mostraron tener la mayor tasa de malos resultados, lo que coincide con otras series (260,304,343). Al incluir en la categoría de lesión focal evacuada a un grupo muy heterogéneo de pacientes resulta muy difícil comparar los resultados de estudios diferentes ya que el pronóstico varía mucho de acuerdo con la

naturaleza de la masa evacuada (hematoma epidural, subdural o intracerebral o contusión cerebral).

#### **4. Estado de la reactividad al CO<sub>2</sub> y de la autorregulación cerebral**

Los métodos y parámetros de normalidad utilizados en los distintos estudios clínicos y experimentales sobre autorregulación cerebral en el TCE grave han sido muy variados con la consiguiente discrepancia en los resultados. Mientras que para unos autores la mayoría de estos pacientes presenta una ARC alterada o abolida (283,353,359), para otros simplemente se trata de una desviación a la derecha o a la izquierda de la curva de autorregulación (20,348). Por lo tanto, la interpretación y comparación de los resultados de este estudio es difícil, sobre todo en aquellos pacientes en los que el incremento de la PAM produce un aumento simultáneo de la PIC secundario al aumento del volumen sanguíneo cerebral y/o de la cantidad de agua intersticial.

Recientemente, Sahuquillo y col. han desarrollado un método más práctico para evaluar la ARC. Estos autores clasifican a los pacientes de acuerdo con el cambio que el incremento de la PAM produce en la PIC y el FSC (354). Por su sencilla aplicación a la cabecera del enfermo, fue el método elegido en este estudio para determinar el estado de la ARC.

De acuerdo con los criterios elegidos, en nuestro estudio, la reactividad al anhídrido carbónico sólo se encontró alterada/abolida en un enfermo, mientras que la autorregulación estuvo alterada/abolida en la mayoría de ellos. Es decir, en un 70% de los pacientes la reactividad al CO<sub>2</sub> se halló preservada y la ARC alterada, a esta situación, frecuente en los TCE graves, algunos autores la han denominado “vasoparálisis disociada” (298). Esta situación disociada tiene importantes aplicaciones terapéuticas en lo que se refiere a la utilización de la hiperventilación. Dado que en la mayoría de los pacientes con un TCE la reactividad al CO<sub>2</sub> está intacta, la primera consecuencia práctica es la utilización rutinaria de la llamada

hiperventilación optimizada (controlada mediante la monitorización continua de la  $\text{SjO}_2$ ), en todos aquellos pacientes con HIC que requieran de niveles disminuidos y mantenidos de  $\text{PaCO}_2$  para controlar el volumen sanguíneo cerebral. Una segunda consecuencia, es que el aumento sistémico e incontrolado de la PPC mediante la administración de drogas vasoactivas debe considerarse con prudencia en los pacientes con un TCE grave y una ARC alterada, debido al aumento del VSC y al edema cerebral que puede provocar.

La autorregulación se halló alterada/abolida en el 75% de los pacientes del estudio, cifra que coincide con los resultados de otros estudios realizados en pacientes con un TCE grave y PIC elevada (267,283). Como ya se ha comentado, los pacientes fueron clasificados según los cambios que el aumento de la PAM producía en la PIC y el FSC estimado a partir de las  $\text{AVDO}_2$ . El aumento de la PAM provocó un aumento simultáneo de la PIC y del FSC (patrón 2) en el 36,8% de los pacientes, en éstos se consideró que la respuesta cerebrovascular estaba gravemente alterada o abolida. Un 31,6% de los pacientes presentaron un patrón 3, lo que se ha denominado “pseudoautorregulación” o “falsa autorregulación” (97). En este caso, debido a un incremento de la presión tisular cerebral y a una compresión secundaria de la microcirculación, la PIC aumenta pero el FSC no cambia o incluso disminuye (97). Por último, sólo en un 5% de nuestros pacientes tuvimos que aplicar los criterios clásicos de la clasificación del estado de la ARC ya que al aumentar la PAM la PIC no aumentó significativamente. En estos pacientes se consideró que la ARC se hallaba alterada ya que el FSC estimado aumentó más de un 20% respecto al basal (97).

### **5. Efecto del SSH al 7,2% sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral**

Aunque existen muchos estudios realizados en animales que demuestran el efecto beneficioso del SSH sobre el FSC, la PIC, y el contenido de agua cerebral, hay pocos estudios en humanos que estudien el uso de las SSH para el tratamiento del

edema cerebral y la PIC elevada. Weinstsabl y col. observaron que la administración de hidroxietilalmidón al 7,5% disminuyó la PIC y aumentó la PPC en diez pacientes con un TCE asociado o no a HIC (453). En este estudio solamente se describió el efecto del SSH sobre la frecuencia cardíaca, presión arterial, y PIC durante los 15 minutos de la administración sin tener un grupo control. Un año más tarde, Fisher y col. en un estudio a doble ciego efectuado a 18 niños con HIC tras un TCE en el que se comparaba el SSH al 3% y el suero salino al 0,9%, observaron que en el grupo que había recibido SSH al 3% la PIC disminuyó unos 4 mmHg durante dos horas sin producir cambios en la presión venosa central ni en la función renal, mientras que en el grupo que había recibido suero salino al 0,9% la PIC no cambió (107). Posteriormente, fueron publicadas otras series de casos en los que se observaba que la administración del SSH (utilizado a diferentes concentraciones) reducía la PIC en pacientes con un TCE o un edema postquirúrgico (145,319,367). Actualmente, únicamente existen tres estudios prospectivos y randomizados, con un escaso número de enfermos, que comparan una SSH con Ringer Lactato o manitol al 20%. Gemma y col. realizaron un estudio prospectivo, randomizado comparando la administración de 2,5 ml/kg de manitol al 20% (1.400 mOsm/kg) y de SSH al 7,5% (2.560 mOsm/kg) en pacientes sometidos a cirugía supratentorial (116). En este estudio, ambos fármacos ejercieron efectos similares sobre la presión del LCR y sobre la valoración morfológica del volumen cerebral. Debido a que estas dos soluciones no son equiosmolares no pudieron realizarse conclusiones definitivas. En nuestro estudio, a los 5 minutos de administrar el SSH al 7,2% la PIC ya había disminuido un 32%, lo que refleja el rápido inicio de acción de este fármaco. Al igual que en otros estudios, la PIC disminuyó de forma significativa durante al menos dos horas (107,321). El aumento observado en la PPC fue secundario a la reducción de la PIC ya que la PAM no se modificó de forma significativa durante el periodo de estudio. En un estudio realizado en perros con HIC secundaria a un hematoma cerebral se comparó el efecto sobre la PIC de dosis iso-osmolares de cloruro sódico al 23,4%, cloruro sódico al 3% y manitol al 20% (321), observándose un significativo descenso de la PIC a los 15 minutos de la infusión en los dos grupos tratados con SSH pero no en el grupo tratado con manitol. Así mismo, solamente en el grupo tratado con cloruro

sódico al 3% la PIC a los 120 minutos continuó siendo significativamente más baja que la PIC previa al tratamiento. En este último grupo la PPC fue significativamente más alta mientras que el contenido de agua en la sustancia blanca lesionada fue más bajo que en el grupo tratado con manitol.

La PIC basal fue más elevada en el grupo de pacientes con la ARC alterada/abolida que en los pacientes con la ARC preservada aunque sin significación estadística, probablemente debido al reducido número de pacientes incluidos en este último grupo. Como cabría esperar, el tratamiento necesario para reducir la PIC, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con la ARC alterada/abolida. Todavía no existen estudios que describan los efectos de las SSH sobre la PIC según el estado de la ARC, en nuestro estudio, la administración de SSH al 7,2% disminuyó de forma efectiva la PIC tanto en el grupo de pacientes con la ARC preservada como en el grupo de pacientes con la ARC alterada/abolida. En ambos grupos, la PPC también aumentó de forma significativa a consecuencia del descenso de la PIC ya que en ninguno de los dos grupos la PAM se modificó de forma significativa.

El tratamiento para reducir la HIC fue definitivo en seis pacientes (30%), cuatro con la ARC alterada/abolida y dos con la ARC preservada, es decir, estos enfermos no precisaron más tratamiento específico dirigido a reducir la PIC. En otros seis pacientes con mala respuesta previa al manitol, cinco con la ARC alterada y uno con la ARC preservada, el SSH al 7,2% logró disminuir la PIC. En dos de éstos, de nuevo, no fue necesario administrar más tratamiento específico para reducir la PIC, mientras que en los otros cuatro, fue necesario instaurar el coma barbitúrico. En 1988, Worthley y col. publicaron la eficacia del SSH al 29,2% en dos pacientes con TCE e HIC refractaria al manitol y a la furosemida (464). Diez años más tarde, Suarez y col. observaron que la administración de SSH al 23,4% fue capaz de reducir la PIC y aumentar la PPC en 16 de los 20 episodios de HIC refractaria al tratamiento estándar presentados en ocho enfermos (418). El hecho de que las SSH sean capaces de disminuir la PIC cuando el manitol no es efectivo, o ha dejado de serlo, podría deberse al más alto coeficiente de reflexión de las SSH. La

propiedad que tiene la BHE para excluir a una sustancia determinada puede ser cuantificada y expresada como el coeficiente de reflexión. El valor de este parámetro oscila entre cero (para sustancias totalmente permeables) y 1 (para sustancias completamente excluidas). Mientras que el coeficiente de reflexión para el cloruro sódico es de 1 para el manitol es de 0,9. Berger y col., en conejos con una lesión criogénica y un balón epidural hinchado, compararon los efectos de 4 ml/kg de ClNa al 7,2% y 9 ml/kg de manitol al 20% en dosis iso-osmolares (9,6 mOsm/kg) (32). La duración de acción fue más prolongada con un único bolus de manitol, pero esta diferencia desapareció con la administración repetida. Por otra parte, mientras que el SSH aumentó la PAM el manitol la disminuyó; de ello se derivó que la PPC fuera más alta con el SSH. Al finalizar el estudio (4-8 horas después de la primera dosis) observaron un menor contenido de agua en el hemisferio lesionado en el grupo tratado con manitol y en el hemisferio no lesionado en el grupo tratado con SSH. Estos diferentes efectos observados hicieron pensar que ambos fármacos pudieran tener diferentes mecanismos de acción.

Ninguno de nuestros enfermos presentó el denominado fenómeno “rebote”, aumento de la PIC por encima de la basal, tras administración del fármaco. Este fenómeno parece producirse sobre todo cuando las SSH son administradas en perfusión continua (318,319,320). Qureshi y col. revisaron de forma retrospectiva 36 pacientes con un TCE grave que recibieron una perfusión continua de ClNa al 2% ó al 3% para aumentar el sodio sérico de 145 a 155 mEq/l y lo compararon con un grupo de 46 pacientes con un TCE grave, admitidos durante el mismo periodo de tiempo, que no recibieron SSH (320). Aunque no observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la necesidad de recibir otros tratamientos tales como la hiperventilación, manitol, drenajes ventriculares, y drogas vasoactivas, un mayor número de pacientes en el grupo de SSH precisó coma barbitúrico. Por otra parte, la mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes que recibieron SSH tras ajustar a los pacientes según grupo de edad, mecanismo lesional, GCS, lesión por TC, y sodio sérico inicial. Por lo que los autores concluyeron que la perfusión continua podría no ser el método ideal para administrar las SSH.

En nuestro estudio, la administración de un bolus de SSH al 7,2% produjo un aumento moderado de la concentración de sodio sérico. Aunque en ningún momento los descensos de la PIC se correlacionaron con los aumentos en la concentración de sodio sérico. A diferencia de nosotros, otros autores si han podido correlacionar el aumento de sodio sérico con descensos en la PIC (181,319,398). Cabe destacar que en estos estudios se administraron perfusiones prolongadas de SSH en vez de bolus, como es nuestro caso. Por otra parte, en estos estudios las concentraciones de sodio sérico alcanzadas eran superiores a las del nuestro, ya que en la mayoría de éstos uno de sus objetivos era alcanzar concentraciones de sodio sérico entre 145 y 150 ó 155 mEq/l (319,398). A raíz de estos resultados nos preguntamos si existe una concentración de sodio sérico a partir de la cual tenga lugar un efecto osmótico óptimo. A pesar de no poder demostrar esta correlación, el descenso significativo de la PIC apoyaría la idea de que podrían existir otros mecanismos responsables de este descenso. Al igual que en otros estudios (398), en nuestro estudio los cambios producidos en la osmolalidad sérica y los cambios producidos en la PIC tampoco se correlacionaron de forma significativa, pero cabe destacar que a los 5 minutos de la infusión de SSH al 7,2% existió una buena correlación positiva entre ambos parámetros (grandes descensos de la PIC se asociaron a pequeños aumentos de la osmolalidad). Todo ello sugiere que el descenso de la PIC producido por las SSH podría ser consecuencia del descenso del contenido de agua cerebral. Es decir, la infusión de SSH crearía un gradiente osmótico entre el compartimento intravascular y el intersticio cerebral en las áreas donde la BHE está intacta. Este gradiente determinaría el movimiento de agua del compartimento intersticial al intravascular, disminuyendo por ello el volumen intracraneal y la PIC. En estudios experimentales, cuando se comparan soluciones hipotónicas, isotónicas y coloides con soluciones hipertónicas (SSH o lactato sódico hipertónico) en animales con o sin shock hemorrágico se observa que el contenido de agua cerebral disminuye en las áreas cerebrales no lesionadas (21,32,135,389,391,431,462,472). Koch y col. mostraron el efecto terapéutico del SSH en el edema producido por fuerzas hidrostáticas o bradikinas, pero no en el inducido por elastasas debido a la lesión irreversible del endotelio vascular que tiene lugar en este tipo de edema (194).



Para algunos autores (265,268,346), los efectos de los agentes osmóticos, como por ejemplo el manitol, sobre la PIC derivan más de las propiedades vasculares del fármaco que de las osmóticas. De esta forma, secundariamente a sus efectos hemodinámicos (disminución de la viscosidad sanguínea, mejoría de la deformabilidad de los hematíes y expansión volémica), se produciría una vasoconstricción refleja de los vasos cerebrales con el consiguiente descenso del volumen sanguíneo cerebral y, por tanto, de la PIC (265,346). Aunque no descartamos que las SSH actúen en parte a través de este mecanismo, en nuestro estudio en ningún momento los cambios producidos en la PIC se han correlacionado con los cambios producidos en el Hto.

En el presente estudio, el 75% de los pacientes presentaron inicialmente unas  $AVDO_2$  y unas  $SjO_2$  en el rango de la hiperemia, reflejando aparentemente un aumento del FSC (hiperemia absoluta) o un desacoplamiento entre el FSC y el  $CMRO_2$  (hiperemia relativa) (354). La incidencia y evolución de la hiperemia varía mucho en los diferentes estudios (96,283), en el nuestro, la incidencia coincide con la descrita por Obrist y col., en pacientes con HIC (283), en los que observaron que la mayoría de los que desarrollaron HIC presentaban un patrón de hiperemia cerebral (77%), mientras que la mayoría de los que no la desarrollaron tenían un FSC bajo (65%). En nuestro estudio, uno de los criterios de inclusión fue que la PIC fuera mayor o igual a 15 mmHg. Las lesiones asociadas con mayor frecuencia a un FSC elevado son las lesiones difusas (283). En nuestra serie, la mayoría de pacientes (60%) presentaban una lesión difusa en la TC. Numerosos estudios han observado que el FSC suele estar descendido en las primeras 24 horas del accidente (43,105), transcurrido este período existe una tendencia a la normalización y al aumento del FSC, que no guarda relación con el  $CMRO_2$  que continua descendido (283). Por lo tanto, en muchos casos tras las primeras 24 horas del accidente se produce una hiperemia relativa. Por lo que también puede haber influido el hecho de que, el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del estudio, en la mayoría de los casos, fuera mayor de 24 horas.

Actualmente, todavía no existen estudios clínicos que describan el efecto de las SSH sobre el FSC. Aunque la medición directa del FSC nos hubiera proporcionado una mayor evidencia, en nuestra opinión la falta de cambio en las  $1/AVDO_2$  seguramente reflejan la falta de cambio en el flujo sanguíneo cerebral. Al analizar esta variable según el estado de ARC, en los pacientes con la ARC alterada/abolida inicialmente tendió a aumentar, mientras que en los pacientes con la ARC preservada prácticamente no se modificó. Posiblemente esta tendencia al aumento del FSC estimado en los pacientes con la ARC alterada/abolida fue debido a la expansión volémica inicial. El importante aumento del FSC estimado a partir de las  $AVDO_2$  producido a los 60 minutos de la administración del SSH en los pacientes con la ARC preservada fue debido al incremento que experimentó el FSC en uno de los pacientes el cual coincidió con un descenso importante de la PIC. Mientras que algunos estudios experimentales, realizados en animales con o sin lesión cerebral asociados o no a shock hemorrágico, han observado que la administración de SSH produce un aumento del FSC (313,314,376,389,394,395,426,449) o del oxígeno cerebral ofertado (312), otros, coincidiendo con nuestro estudio, no han observado dicho efecto (230,311,315,321). Maningas en un estudio realizado en cerdos con shock hemorrágico, en el que comparó la administración de SSH al 7,5% asociado a dextrano 70 y suero salino normal, observó que la administración de SSH al 7,5% asociado a dextrano 70 aumentó el flujo sanguíneo miocárdico, renal, hepático, intestinal y pancreático, mientras que el flujo sanguíneo cerebral, diafragmático, cutáneo, muscular y graso no difirió entre ambos grupos (230).

Todos los valores de las  $AVDO_2$  se corrigieron para cambios en la  $pCO_2$  arterial. Pese al mantenimiento constante de las características del respirador, el máximo aumento de este último parámetro fue de 1,5 mmHg a los 120 minutos tras haber administrado el SSH al 7,2%. Si no se hubiesen corregido las  $AVDO_2$  según los cambios en la  $pCO_2$ , los resultados del FSC estimado habrían reflejado no sólo el efecto del SSH sobre la microcirculación cerebral, sino también la vasoconstricción cerebral provocada por la hiperventilación involuntaria. Dado que el nivel de hemoglobina también puede influir en los cambios del FSC estimado a partir de las

AVDO<sub>2</sub>, en cada uno de los momentos se determinaron las AVDO<sub>2</sub> con los valores de hemoglobina de aquel momento, como ya se ha comentado previamente.

## **6. Efecto del SSH al 7,2% sobre la hemodinámica sistémica**

Mientras que los efectos de las SSH sobre la hemodinámica sistémica han sido ampliamente estudiados a nivel experimental, apenas lo han sido a nivel clínico. El estudio de sus acciones sistémicas se ha centrado en sus efectos globales en situaciones de shock hemorrágico (140,142,200,278,284) y en determinados flujos regionales (26,28,70,205,315,343).

El efecto de un bolus de una solución hipertónica sobre la presión arterial sistémica es variable. Se ha observado que la administración de pequeños volúmenes de SSH aumenta la presión arterial en animales o en pacientes con shock hemorrágico (82,151,142,205,404). En 1980, De Felipe y col. consiguieron que la administración de 100 a 400 ml de SSH al 7,5% estabilizase a 11 de los 12 pacientes con shock hemorrágico refractario (82). Posteriormente, Holcroft y col. demostraron el aumento de la presión arterial en pacientes con shock hemorrágico tratados prehospitalariamente con SSH al 3% o SSH al 7,5% asociadas a dextrano 70 (151). Por otra parte, se ha observado que la administración de estas soluciones en la reanimación prehospitalaria en pacientes politraumáticos con un TCE asociado además de aumentar la presión arterial aumenta el índice de supervivencia (151,441,442). En cambio, coincidiendo con nuestros resultados, otros autores tras la administración de SSH, sobre todo en pacientes euvolémicos, no han observado cambios en la presión arterial (145,206,369,378). Por otro lado, la administración de SSH se ha asociado, en ocasiones, a hipotensión arterial (6,7,182,331,411). Estos efectos tan contradictorios sobre la presión arterial podrían explicarse por las diferentes concentraciones de las SSH utilizadas, las diferentes velocidades de infusión y las diferentes patologías de base de los pacientes en los que se ha administrado.

La hiperosmolalidad producida tras la administración de las soluciones hipertónicas da lugar a una expansión del volumen plasmático (200,369,402,423), a un efecto inotrópico positivo sobre la contractilidad miocárdica (182,206,253,400,404, 426,436,445), y a una vasodilatación precapilar debido a una acción directa sobre el músculo liso vascular (26,230,423,445). Nosotros también observamos inicialmente una expansión del volumen plasmático, un aumento del índice cardíaco y un descenso de las resistencias vasculares sistémicas. Tras la administración de SSH al 7,2% la PAM inicialmente tendió a disminuir, al igual que en otros estudios, debido al descenso de las resistencias vasculares sistémica (182,206,331,369,436). Read y col. en un estudio realizado en perros en los que administraron diferentes soluciones hipertónicas concluyeron que la hipotensión secundaria a la hiperosmolalidad es debida a sus efectos osmolales periféricos (331), aunque hay otros autores que atribuyen esta hipotensión a un reflejo mediado a través del nervio vago (37). Se ha observado que las soluciones hipertónicas aumentan la contractilidad miocárdica siempre y cuando la osmolalidad plasmática sea inferior a 400-450 mOsm/kg (423). En nuestro estudio observamos una correlación positiva estadísticamente significativa entre el IC y la concentración plasmática de sodio. El aumento de la concentración de sodio extracelular favorece la entrada de sodio en la célula y el aumento de la concentración intracelular de sodio. La principal vía de entrada del sodio en el miocito podría ser el intercambio  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ . La administración de un inhibidor específico de este transporte previene el aumento de sodio intracelular con un sodio extracelular elevado (363). El aumento de sodio intracelular da lugar a una entrada de calcio en el miocito por el intercambio de  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  que funciona de forma inversa. Esta entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula conlleva un aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la liberación de calcio por el retículo sarcoplasmático. La importancia del intercambio  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  en estos casos ha sido confirmado recientemente, al demostrar que un inhibidor de este intercambio, como el amiloride, abolía el efecto inotrope positivo de las SSH, pero no el de las soluciones hipertónicas no iónicas (264).

## 7. Efecto del SSH al 7,2% sobre los valores de laboratorio

No existe acuerdo acerca del nivel de hipernatremia necesario para producir un efecto osmótico óptimo. Nuestro objetivo no es alcanzar una concentración de sodio sérico determinada sino conseguir aquellas concentraciones que proporcionen un gradiente osmolar óptimo evitando, a la vez, los efectos deletéreos de la hipernatremia. En nuestro estudio, la administración de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% aumentó la concentración de sodio sérico aunque este siempre fue inferior a 160 mmol/l. La osmolalidad plasmática estimada de un paciente con una concentración de sodio sérico de 150 mmol/l oscila entre 310 y 320 mOsm/kg, siempre y cuando los valores del resto de sustancias osmóticamente activas en el suero estén en el rango normal. La experiencia derivada del uso del manitol sugiere que una osmolalidad plasmática entre 310 y 320 mOsm/kg es la adecuada para conseguir un efecto hiperosmolar (285). Una osmolalidad plasmática mayor de 320 mOsm/kg en pacientes tratados con manitol se asocia a un mayor riesgo de fallo renal. Además, concentraciones de sodio sérico mayores de 160 mmol/l mantenidas durante más de 48 horas han sido asociadas a un índice de mortalidad del 60% (197). Es de suponer que esta elevada mortalidad es debida a condiciones concomitantes, edema pulmonar y/o a fallo cardiaco congestivo (186). Todo ello sugiere que una concentración de sodio sérico entre 145 y 155 mmol/l sería una natremia correcta.

Tras la administración de SSH se ha descrito acidosis metabólica (426). En nuestro estudio se produjo un descenso significativo del pH arterial, aunque sin importancia clínica, probablemente debido al aumento del cloro sérico. Ningún paciente requirió tratamiento. Recientemente, en estudios experimentales, con el fin de disminuir el aporte de cloro de las SSH, éste ha sido parcialmente reemplazado por acetato (341,342). Con estas soluciones la concentración de cloro sérico no aumenta de forma significativa, y el pH sanguíneo se corrige precozmente. Sin embargo, estas soluciones no deben ser utilizadas en la práctica clínica hasta que más estudios determinen su seguridad.

El descenso en el hematocrito refleja la expansión plasmática producida tras la administración del SSH. Este hallazgo coincide con lo observado por Kreimeier y col. en cerdos con endotoxemia (206), por Smith y col. (402) y Kramer y col. (200) en ovejas con shock hemorrágico y por Scheller y col. (369) en conejos con una lesión cerebral criogénica. El hecho de que el hematocrito a los 120 minutos volviera a valores basales indica que este fenómeno es transitorio.

Coincidiendo con otros estudios (7,151), tras la infusión del SSH observamos una disminución significativa del potasio sérico, probablemente debido a la expansión rápida del espacio extracelular y a que la solución administrada no contiene potasio. En ningún caso la disminución del potasio sérico dio lugar a arritmias cardíacas. Al no aumentar de forma significativa la diuresis no se produjo deshidratación. Al igual que en otros estudios (251), no se produjeron cambios en la función renal.

La administración de grandes volúmenes de SSH se ha asociado a descensos en la  $\text{PaO}_2$  acompañados de aumentos en la frecuencia cardíaca (7). Por lo tanto, esta respuesta pulmonar podría estar causada por una disminución del flujo sanguíneo pulmonar (hipertensión pulmonar). Read y col. observaron que la administración intraarterial de CNa al 20% en perros inicialmente produjo una hipertensión pulmonar grave que llevó a la muerte a muchos animales por un cor pulmonale agudo (331). En cambio, la administración de pequeños volúmenes, al igual que en nuestro estudio, no ha producido cambios en la  $\text{PaO}_2$  (7,206).

## **8. Efectos secundarios**

Teóricamente, la administración de SSH no está exenta de riesgos. La hipertonidad de las soluciones puede causar flebitis. El rápido aumento de la osmolalidad y de las concentraciones de sodio y cloro pueden ser causa de anormalidades neurológicas (106,368,441), y la rápida expansión del espacio extracelular puede producir hipokalemia (200,385) y arritmias. Por último, el rápido

restablecimiento de la presión arterial y de la perfusión podría dar lugar a un resangrado de los vasos lesionados que estaban espasmodizados o coagulados por el estado de shock.

En ningún paciente estudiado se observó alguno de estos riesgos teóricos. A pesar de que la administración de SSH al 7,2% se realizó por una vía periférica, al igual que en otros estudios, ninguno de nuestros pacientes presentó flebitis (142,151). La hipertonidad por si misma no produce necesariamente flebitis si la infusión está limitada en el tiempo, aunque parece importante evitar la extravasación de la solución.

La osmolalidad y la concentración de sodio y cloro sérico aumentaron tras la administración de SSH al 7,2%, aunque esto no resultó ser un problema. Un rápido aumento de la osmolalidad puede lesionar el SNC, pero, que nosotros sepamos, esto solamente ha ocurrido en pacientes con concentraciones previas de sodio sérico muy bajas ( $< 115$  mmol/l) o en pacientes con enfermedad hepática establecida (410). En nuestro estudio fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedad hepática, cardíaca o renal ya que parece prudente evitar la administración de SSH en pacientes con signos de cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva. No se observó ninguna anomalía del SNC que hubiera podido ser atribuida a la administración del SSH al 7,2%. Aunque todavía no está claro a partir de que concentración la hipernatremia es potencialmente peligrosa, en los pacientes de nuestro estudio ésta siempre permaneció muy por debajo de 160 mEq/l. Matteucci y col. encontraron que la disfunción neurológica, valorada a través de potenciales evocados, no ocurrió hasta que las concentraciones de sodio sérico alcanzaron de 170 a 190 mEq/l y la osmolaridad plasmática fue de 350 mOsm/l (249). Wisner y col. han publicado que grados moderados de hipernatremia e hiperosmolaridad no producen cambios en el metabolismo cerebral medido por resonancia magnética (461). Además, en estudios clínicos de pacientes con hipernatremia, el nivel de conciencia no disminuyó hasta que la osmolaridad fue de 350 mOsm/l (17,191). Tampoco está claro si la disfunción neurológica inducida por la hipernatremia es debida a la hipernatremia en sí o a la hiperosmolaridad. Así

Luttrell y col. observaron similares grados de hemorragia intracraneal y de congestión vascular en gatos que recibieron soluciones de urea o de sodio hiperosmolar (229).

La administración de grandes volúmenes de SSH sin la administración concomitante de potasio (385) o de acetato (319,418) puede producir hipopotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica. Alguno de nuestros pacientes, tras la administración del SSH al 7,2%, presentaron una hipokalemia leve, sobre todo a los 5 minutos de su administración, probablemente debido a la expansión del volumen extracelular y a que se trata de una solución que no contiene potasio (200,385). Ninguno de nuestros pacientes presentó arritmias, la leve hipokaliemia que produce, en nuestra opinión, es asumible dado el descenso que produce en la PIC en pacientes con HIC. En nuestro estudio, se observó un descenso y un aumento significativo del pH arterial y de la concentración del cloro sérico respectivamente, aunque sin importancia clínica. Durante la perfusión continua de grandes volúmenes de SSH se ha añadido acetato para evitar acidosis metabólica hiperclorémica (378). Sin embargo, de momento, estas soluciones no deberían ser utilizadas en la práctica clínica hasta que más estudios determinen su seguridad.

La insuficiencia renal, uno de los principales problemas relacionados con la administración de manitol, también ha sido descrita con el uso de SSH. Huang y col. en pacientes quemados observaron mayor incidencia de insuficiencia renal en los pacientes reanimados con SSH que en los reanimados con Ringer Lactato (156). Khanna y col. también han descrito dos casos de insuficiencia renal transitoria en niños con TCE e HIC refractaria al tratamiento convencional que recibieron una perfusión continua de SSH al 3%; la insuficiencia renal ocurrió tras los valores pico de sodio sérico y episodios sépticos concurrentes, por lo que pudo no haber sido osmóticamente inducida (181). Sin embargo, numerosos estudios realizados en animales y humanos con shock hemorrágico o séptico, han observado una mejoría de la hemodinámica sistémica y un aumento del flujo sanguíneo renal tras la administración de SSH con respecto a soluciones isotónicas (306,372). La insuficiencia renal no ha sido observada en estudios animales en los



que se ha administrado hasta 5 veces la dosis terapéuticas a nivel clínico (91). En nuestro estudio, al igual que en la mayoría de estudios, no observamos ningún caso de insuficiencia renal.

Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones por sangrado. Esta complicación ha sido descrita cuando más del 10% del volumen plasmático es reemplazado por SSH.

Tanto a nivel clínico como experimental, tras la administración rápida de SSH se ha descrito hipotensión transitoria (182,331,411). En nuestro estudio, como ha sido comentado anteriormente, al igual que en otros estudios (145,206,369,378), la administración de SSH al 7,2% no produjo cambios significativos en la PAM.

Tras la administración de SSH en pacientes con HIC también ha sido descrito un efecto de “rebote” sobre la PIC, sobre todo cuando son administradas en bolus o tras suspender su perfusión continua (318,319,320). En los estudios donde se describe este efecto, no queda claro si se trata de un efecto “rebote” o la finalización de su acción; sin embargo, Qureshi y col. han publicado dos casos de “edema cerebral maligno” tras la administración de una perfusión de SSH al 2% en pacientes con una hemorragia intracraneal hipertensiva (318). En la TC cerebral realizada a las 48 y 96 horas observaron un importante aumento del edema cerebral sin cambios en el volumen del hematoma. Los autores no supieron si este fenómeno fue consecuencia de la administración de las SSH. Nosotros no observamos el fenómeno de “rebote” sobre la PIC en ninguno de nuestros enfermos.

Los estudios prospectivos, randomizados, a doble ciego realizados sobre los efectos de los SSH asociados o no a dextranos en la reanimación inicial del shock, incluyen a un total de aproximadamente 1500 pacientes (151,250,340,440-443). Estos estudios han demostrado que estas soluciones son seguras y están libres de efectos secundarios indeseables, tóxicos o colaterales. No se observaron complicaciones sépticas, cardiopulmonares, neurológicas, renales o hematológicas.

La mayoría de estos estudios observaron un rápido aumento, estadísticamente significativo, de la presión arterial y un aumento de la supervivencia, aunque no estadísticamente significativa.

### **9. Implicaciones terapéuticas**

Se ha demostrado que la morbi-mortalidad de los pacientes con un TCE está íntimamente relacionada con los episodios de HIC y de hipotensión arterial ocurridos durante la fase aguda del traumatismo (234). Por lo tanto, uno de los principales objetivos en este tipo de pacientes es el tratamiento de la HIC y evitar los episodios de hipotensión arterial. Las diferentes medidas terapéuticas para reducir la PIC (52), vigentes actualmente, además de no estar exentas de efectos secundarios no siempre resultan ser efectivas.

Al igual que en otros estudios que utilizaron diferentes tipos de SSH (107,145,367,398,418,453,464), en el nuestro la administración de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% durante 15 minutos también logró reducir de forma efectiva la PIC, incluso en un 30% de los pacientes con HIC refractaria al manitol. La disminución de la PIC fue independientemente del estado de la autorregulación cerebral.

A pesar de que en nuestro estudio no hemos detectado efectos secundarios importantes, las potenciales complicaciones descritas en la literatura tras la utilización de las SSH nos obligan a una administración juiciosa de las mismas. En nuestro estudio, además de la monitorización estándar realizada en este tipo de pacientes, se realizó una determinación basal de la osmolalidad sérica "medida", de la concentración de los iones séricos y de la gasometría arterial para excluir aquellos pacientes a los que la administración de esta solución podría resultar perjudicial (osmolalidad sérica mayor de 320 mOsm/kg, sodio sérico mayor de 155 mmol/l, acidosis metabólica hiperclorémica). Además evitamos su administración a aquellos pacientes con signos de hipervolemia, alteración de la función hepática, cardíaca o renal.

La eficacia, seguridad, disponibilidad (aunque puede resultar incómoda su preparación) y bajo coste del SSH al 7,2% hacen de él un fármaco a tener en cuenta en el tratamiento de la HIC. Actualmente, en muchas Unidades de Cuidados intensivos las SSH forman parte del segundo nivel en el tratamiento de la HIC (33). En nuestra Unidad, las SSH al 7,2% son administradas de forma rutinaria en aquellos pacientes con hiponatremia y/o hipoosmolalidad, o con HIC refractaria a manitol o hipovolemia.

Dado que la utilización de las SSH va aumentando en pacientes con HIC, es necesario la realización de más estudios para establecer sus indicaciones precisas, las pautas de administración más óptimas (concentración, volumen, velocidad de infusión...), los mecanismos exactos por los cuales actúan y sus efectos a largo plazo. Por otra parte, ya que el número de pacientes con HIC refractaria al tratamiento convencional es pequeño, también deberían realizarse estudios multicéntricos para conocer las ventajas de las SSH sobre la morbi-mortalidad, disminuyendo de esta forma nuestra dependencia a variables concretas tales como la PIC. Por último, cabe esperar que el presente estudio aumente los conocimientos sobre los efectos cerebrovasculares del SSH al 7,2%.

## **VII. CONCLUSIONES**

---

1. La administración endovenosa de 1,5 ml/kg de **suero salino hipertónico (SSH)** al 7,2% durante 15 minutos disminuye de forma efectiva la **presión intracraneal (PIC)** y aumenta la **presión de perfusión cerebral**, sin modificar de forma significativa el **flujo sanguíneo cerebral** en la fase aguda de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico moderado o grave e hipertensión intracraneal.
2. La administración endovenosa de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% durante 15 minutos disminuye las **resistencias vasculares sistémicas**, aumenta el **índice cardíaco**, y produce una expansión volémica transitoria sin modificar de forma significativa la **presión arterial media** ni la diuresis en la fase aguda de los pacientes con un TCE moderado o grave. Esto apoya la idea de que la administración de SSH al 7,2% puede ser beneficiosa en pacientes con TCE, hipertensión intracraneal e hipovolemia.
3. Los cambios producidos en la PIC no se correlacionan con los cambios producidos en la presión arterial media. Por lo tanto el descenso de la PIC no es debido a un descenso de la presión arterial media.
4. La administración endovenosa de 1,5 ml/kg de suero salino hipertónico al 7,2% aumenta los niveles de sodio sérico y la osmolalidad plasmática aunque los cambios producidos en la PIC no se correlacionan con los cambios producidos en el sodio sérico ni en la osmolalidad plasmática. Su administración también se asoció a un descenso transitorio de la hemoglobina aunque los cambios producidos en la PIC tampoco se correlacionaron con los cambios producidos en el hematocrito.
5. En el grupo de pacientes estudiado, la **reactividad al dióxido de carbono**, se halla raramente alterada (5% de los pacientes estudiados) en la fase aguda del TCE moderado o grave con hipertensión intracraneal.
6. La incidencia de alteraciones de la **autorregulación cerebral**, en este grupo de pacientes se presentó en el 75% de los pacientes estudiados. Por lo tanto, la

## *VII. Conclusiones*

---

denominada **vasoparálisis disociada** (preservación de la reactividad al CO<sub>2</sub> y alteración/abolición de la autorregulación) es una situación frecuente en la fase aguda de los pacientes con un TCE grave o moderado e hipertensión intracraneal.

7. El comportamiento de la hemodinámica cerebral y sistémica tras la administración de SSH al 7,2% fue similar en el grupo de pacientes con autorregulación preservada y en el grupo de pacientes con autorregulación alterada/abolida.
8. La administración de 1,5 ml/kg de SSH al 7,2% disminuyó de forma significativa el potasio sérico y el pH arterial, y aumentó de forma significativa la concentración del cloro sérico, aunque sin importancia clínica.

## **Referencias bibliográficas**

---

## **Referencias bibliográficas**

1. Aarabi B, Long DM. Dynamics of cerebral edema. The role of an intact vascular bed in the production and propagation of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 1979;51:779-784.
2. Aaslid R, Lindegaard K, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
3. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
4. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard K. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial doppler recordings in humans. *Stroke* 1991;22:1148-1154.
5. Abou-Madi M, Trop D, Abou-Madi N, Ravussin P. Does a bolus of mannitol initially aggravate intracranial hypertension? A study at various PaCO<sub>2</sub> tensions in dogs. *Br J Anaesth* 1987; 59:630-639.
6. Agarwal JB, Baile EM, Palmer WH. Reflex systemic hypotension due to hypertonic solutions in pulmonary circulation. *Journal of Applied Physiology* 1969;27:251-255.
7. Ajito T, Suzuki K, Iwabuchi S. Effect of intravenous infusion of a 7.2% hypertonic saline solution on serum electrolytes and osmotic pressure in healthy beagles. *J Vet Med Sci* 1999;61:637-641.



8. Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 1987;67:648-656.
9. Albrecht RF, Miletich DJ, Madala LR. Normalization of cerebral blood flow during prolonged halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:26-31.
10. Anderson P, Boreus L, Gordon E, Lagerkranser M, Rudehill A, Lindquist C, et al. Use of mannitol during neurosurgery: interpatient variability in the plasma and CSF levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:643-649.
11. Anderson J, Wisner D, Sullivan P, Matteucci M, Freshman S, Hildreth J, et al. Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short-and long-term effects. *J Trauma* 1997;42:592-600.
12. Andrews RJ, Bringas JR, Muto RP. Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium and potassium. *Surg Neurol* 1993; 39:218-222.
13. Angle N Hoyt B, Cabello-Passini R, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger WG. Hypertonic saline resuscitation reduces neutrophil margination by suppressing neutrophil L selection expression. *J Trauma* 1998;45:7-13.
14. Arai T, Tsukahara I, Nitta K, Watanabe T. Effects of mannitol on cerebral circulation after transient complete cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1986;14:634-637.
15. Arbabi S, Garcia I, Bauer G, Maier RV. Hypertonic saline induces prostacyclin production via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. *J Surg Res* 1999;83:141-146.

16. Archer DP, Ravussin PA. Rôle de la barrière hématoencéphalique dans l'homéostasie cérébrale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:57-61.
17. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976;10:104-116.
18. Arieff AI, Guisado R, Lazarowitz VC. Pathophysiology of hiperosmolar states. En: Andreoli TE, Grantham JJ, Rector FC, eds. *Disturbances in body fluid osmolality*. Bethesda: American Physiological Society, 1977:227-250.
19. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 1994;20:260-267.
20. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. The lund concept of post-traumatic brain oedema therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;103-106.
21. Bacher A, Wei J, Grafe MR, Quast MJ, Zornow MH. Serial determinations of cerebral water content by magnetic resonance imaging after an infusion of hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:108-114.
22. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-196.
23. Baron JF. Cristalloïdes isotoniques et hypertoniques. Colloïdes naturels et synthétiques. En: Camboulives J, Conseiller C, Coriat P, Feiss P, Gouin F, Haberer JP, eds. 33<sup>e</sup> Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation et VIII<sup>es</sup> Journées Franco-Québécoises. Conférences d'Actualisation. Paris: Masson, 1991; 149-167.
24. Barry KG, Berman AR. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volumes. *N Engl J Med* 1961;264:1085-1088.

25. Battistella FD, Wisner DH. Combined hemorrhagic shock and head injury: Effects of hypertonic saline (7.5%) resuscitation. *J Trauma* 1991;31:182-188.
26. Baue AE, Tragus ET, Parkins WM. A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma* 1967;7:743-754.
27. Becker DP, VriesJK. The alleviation of increased intracranial pressure by the chronic administration of osmotic agents. En: Brock M, Dietz H, eds. *Intracranial pressure*. Berlin: Springer, 1972:309-315.
28. Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG. Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J Trauma* 1991;31:589-598.
29. Beks JWF, Kerckhoffs HPM. Studies on the water content of cerebral tissues and intracranial pressure in vasogenic brain oedema. En: Brock M, Dietz H, eds. *Intracranial pressure*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1972:119-126.
30. Ben-Haim SA, Hayam G, Edoute Y, Better OS. Effect of hypertonicity on contractility of isolated working rat left ventricle. *Cardiovasc Res* 1992;26:379-382.
31. Berger S, Schürer L, Dautermann C, Härtl R, Murr R, Röhrich F, et al. Hypertone Lösungen zur behandlung des intrakraniellen drucks. *Zentralbl Chir* 1993;118:237-244.
32. Berger S, Schürer L, Härtl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 1995;37:98-108.
33. Berger S, Schwarz M, Huth R. Hypertonic saline solution and decompressive craniectomy for treatment of intracranial hypertension in pediatric severe traumatic

brain injury. *The journal of trauma® injury, infection, and critical care* 2002;53:558-563.

34. Bering EA, Avman N. The use of hypertonic urea solutions in hypothermia. An experimental study. *J Neurosurg* 1960;17:1073-1081.

35. Berre J, Melot C, Moraine JJ, Kahn RJ. Cerebral vasoreactivity in comatose patients comparison of transcranial Doppler and thermodilution jugular blood flow measurements. *Crit Care Med* 1995;23 (Supl):A70

36. Betz AL, Goldstein GW, Katzman R. Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers. Siegel GJ, Agranoff B, Albers RW, Molinoff PB, eds. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. New York: Raven Press, 1994:681-99.

37. Binet L. Burstein M. Action du serum sale hypertonique sur le tonus des vaisseaux peripheriques. *Comp Rend Soc Biol* 1949; 143:1416-1418.

38. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke* 1986;17:913-915.

39. Bissonnette B, Ravussin P. Biomécanique et hypertension intracranienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:389-393.

40. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-170.

41. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990;73:368-374.

42. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1992;77:15-19.
43. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360-368.
44. Bovet D, Cantore GP, Guidetti B. Il glicerolo in neurochirurgia: nuova terapia dell'ipertensione endocrania. *Gazz Int Med Chir* 1961;66:3021-3034.
45. Bradbury MWB, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol* 1981;240:F329-F336.
46. Brown J. Mechanisms of production of raised intracranial pressure. En: Minns R, eds. *Problems of intracranial pressure in childhood*. London: Mackeith, 1991:13-35.
47. Brown J, Grosso MA, Moore EE. Hypertonic saline and dextran: Impact on cardiac function in the isolated rat heart. *J Trauma* 1990;30:646-650.
48. Bruce DA, Alavi A, Bilaniuk L, Dolinskas C, Obrist W, Uzzell B. Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of "malignant brain edema". *J Neurosurg* 1981;54:170-178.
49. Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, Schutz H, Vapalahti MP, Stanek A, et al. Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg* 1973;38:131-144.
50. Bullock R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horizons* 1995;3:448-452.

51. Bullock R, Butcher SP, Chen M, Kendall LM. Correlation of the extracellular glutamate concentration with extent of blood flow reduction after subdural hematoma in the rat. *J Neurosurg* 1991; 74:794-802.
52. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion D, Narayan R, et al. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 1996;13:643-734.
53. Bullock R, Maxwell WL, Graham DI, Teasdale GM, Adams JH. Glial swelling following human cerebral contusion: an ultrastructural study. *J Neurolo Neurosurg and Psychiatry* 1991;54:427-434.
54. Bullock R, Smith R, Favier J, du Trevou M, Blake G. Brain specific gravity and scan density measurements after human head injury. *J Neurosurg* 1985;63:64-68.
55. Bullock R, Statham P, Patterson J, Wyper D, Hadley D, Teasdale E. The time course of vasogenic oedema after focal human head injury: evidence from SPECT mapping of blood brain barrier defects. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;51:286-288.
56. Bullock R, Teasdale GM. Head injuries. En: Skinner D, O'Driscoll P, Erlam R, eds. *ABC of Major Trauma*. London: BMJ Medical Publishers, 1991:25-32.
57. Caplan LR, Brass LM, DeWitt LD, Adams RJ, Gomez C, Otis S, et al. Transcranial Doppler ultrasound: present status. *Neurology* 1990;40:696-700.
58. Carlson SH, Collister JP, Osborn JW. The area postrema modulates hypothalamic for response to intragastric hypertonic saline in conscious rats. *Am J Physiol* 1998;275:R1921-R1927.

59. Chan KH, Dearden NM, Miller JD. The significance of posttraumatic increase in cerebral blood flow velocity: A transcranial doppler ultrasound study. *Neurosurgery* 1992;30:697-700.
60. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Andrews PJ, Midgley S. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after injury. *Neurosurgery* 1993;32:547-553.
61. Chan KH, Fishman RA. Elevation of rat brain amino acids, ammonia, and idiogenic osmoles induced by hyperosmolality. *Brain Res* 1978;161:239-301.
62. Chance B, Liu H, Kitai T, Zhang Y. Effects of solutes on optical properties of biological materials: models, cells, and tissues. *Anal Biochem* 1995;227:351-362.
63. Chaussy L, Baethmann A, Lubitz W. Electrical sizing of nerve and glia cells in the study of cell volume regulation. En: Cervos-Navarro J, Fritschka E, eds. *Cerebral microcirculation and metabolism*. New York: Raven, 1981:29-40.
64. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury. *New Horizons* 1995;3:366-375.
65. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995;18:58-60.
66. Cohadon F. Physiopathologie des oedèmes cérébraux. *Rev Neurol* 1987;143:3-20.
67. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997;42:602-606.

68. Cold GE. Measurements of CO<sub>2</sub> reactivity and barbiturate reactivity in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (wien)* 1989;98:153-163.
69. Cole DJ, Drummond JC, Shapiro HM, Hertzog RE, Brauer FS. The effect of hypervolemic hemodilution with and without hypertension on cerebral blood flow following middle cerebral artery occlusion in rats anesthetized with isoflurane. *Anesthesiology* 1989;71:580-585.
70. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1998;80:210-220.
71. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults: analysis of seven cases with review of the literature. *Arch Neurol* 1995;52:1101-1108.
72. Crone C, Olesen SP. Electrical resistance of brain microvascular endothelium. *Brain Res* 1982;241:49-55.
73. Crowell RM, Olsson Y. Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey: Modification by treatment. *Neurology* 1972;22:800-804.
74. Crutchfield JS, Narayan RK, Robertson CS, Michael LH. Evaluation of a fiberoptic intracranial pressure monitor. *J Neurosurg* 1990;72:482-487.
75. Cruz J. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemometabolic regulation. *Minerva Anesthesiol* 1993;59:555-562.
76. Cruz J. Combined continuous monitoring systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 1993;21:1225-1232.



77. Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL. Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: Assessment of false versus true ischemia. *Crit Care Med* 1994;22:1465-1470.
78. Cruz J, Raps EC, Hoffstad OJ, Jaggi JL, Gennarelli TA. Cerebral oxygenation monitoring. *Crit Care Med* 1993;21:1242-1246.
79. Cuevas P, Gutiérrez-Díaz JA, Reimers, Dujovny M, Díaz FG, Ausman JL. Pericyte endothelial gap junctions in human cerebral capillaries. *Anat Embryol* 1984;170:155-159.
80. Davis S, Ackerman R, Correia J, Alpert N, Chang J, Buonanno F, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 1983;33:391-399.
81. De Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, Svensjö E. Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran. *Shock* 1999;12:75-80.
82. De Felipe J, Timoner J, Velasco I, Lopes O, Rocha-E-Silva M. Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980;8:1002-1004.
83. Delzoppo GJ. Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994;6:47-96.
84. DeWitt DS, Prough DS, Deal DD, Vines SM, Hoen H. Hypertonic saline does not improve cerebral oxygen delivery after head injury and mild hemorrhage in cats. *Crit Care Med* 1996;24:109-117.

85. Di Mattio J, Hochwald GM, Malhan C, Wald A. Effects of changes in serum osmolarity on bulk flow of fluid into cerebral ventricles and on brain water content. *Pflügers Arch* 1975;359:253-264.
86. Díez-Lobato R, Gómez PA, Alday R, Alted E, González P, Rodríguez G, et al. Cambios patológicos secuenciales durante el periodo agudo postraumático en el traumatismo craneal grave. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:80-88.
87. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Hamelbeck B, Roosen K. Brain tissue pO<sub>2</sub> in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD-CO<sub>2</sub>-reactivity after severe head injury. *Acta Neurochir (wien)* 1996;138:425-434.
88. Donato T, Shapira Y, Artru A, Powers K. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg* 1994; 78: 58-66.
89. Drewes LR. What is the blood-brain barrier? A molecular perspective. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:111-122.
90. Drummond JC. Fluid management for neurosurgical patients. En: American Society of Anesthesiologists, eds. *Annual Refresher Course Lectures*. Washington, 1993:511.1-511.7.
91. Dubick MA, Davis JM, Myers T, Wade CE, Kramer GC. Dose response effects of hypertonic saline and dextran on cardiovascular responses and plasma volume expansion in sheep. *Shock* 1995;3:137-144.
92. Ducey J, Mozingo D, Lamiell J, Okerburg C, Gueller G. A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *J Trauma* 1989;29:1510-1518.

93. Durbin CG. Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 1994;2:64-74.
94. Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ Res* 1974; 35:358-364.
95. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15-23.
96. Enevolsen EM, Cold G, Jensen FT. Dynamic changes in regional CBF, intraventricular pressure, CSF pH and lactate levels during the acute phase of head injury. *J Neurosurg* 1976; 44:191-214.
97. Enevoldsen EM, Jensen FT. Autoregulation and CO<sub>2</sub> responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 1978;48:698-703.
98. Espinas OE, Poser CM. Blood hyperosmolality and neurologic deficit. *Arch Neurol* 1969;20:182-186.
99. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA, et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992;76:207-211.
100. Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Critical Care Clinics* 1997;12:51-77.
101. Fenstermacher JD. Volume regulation of the CNS. En: Staub NC, Taylor AE, eds. *Edema*. New York: Raven Press, 1984:383-404.
102. Fenstermacher JD, Johnson JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1966;211:341-346.

103. Fenstermacher JD, Patlak CS. The movements of water and solutes in the brains of mammals. En: Pappius HM, Feindel W, eds. Dynamics of brain edema. Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag: 1976, 87-97.
104. Fick A. Ueber die messung des blutquantums in den herzventrieln. Sitz ber Physik-Med Ges Wurzburg 1870;2:16-28.
105. Fieschi C, Battistini N, Beduschi A, Boselli L, Rossanda M. Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute head injuries. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:1378-1388.
106. Finberg L. Dangers to infants caused by changes in osmolar concentrations. Pediatrics 1967;40:1031-1034.
107. Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. J Neurosurg Anesth 1992;4:4-10.
108. Fishman RA. Brain edema. N Engl J Med 1975; 293:706-711.
109. Fishman RA. Disorders of Intracranial Pressure: Hydrocephalus, Brain Edema, Pseudotumor, Intracranial Hypotension and Related Disorders. En: Mills LE, eds. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Filadelfia: W Saunders, 1992: 103-155.
110. Fremont-Smith F, Forbes HS. Intra-ocular and intracranial pressure:an experimental study. Arch Neurol Psychiatry 1927;18:550-564.
111. Freshman S, Battistella F, Matteucci M, Wisner D. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. J Trauma 1993;35:344-347.

112. Fujita T, Matsuda Y, Shibamoto T, Uematsu H, Sawano F, Koyama S. Effect of hypertonic saline infusion on renal vascular resistance in anesthetized dogs. *Jpn J Physiol* 1991;41:653-663.
113. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *Lancet* 1961;81:46-53.
114. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-388.
115. Gean AD. Imaging of head trauma. New York: Raven Press, 1994.
116. Gemma M, Cozzi S, Piccoli S, Magrin S, De Vitis A, Cenzato M. Hypertonic saline fluid therapy following brain stem trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:137-141.
117. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982;12:564-574.
118. Gerschenfeld HM, Wald F, Zadunaisky JA, de Robertis EDP. Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system. *Neurology* 1959;9:412-425.
119. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK, Iacono LA, Firlik K, Patterson RH. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 1995;23:560-567.
120. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA. Arterial and cerebral venous blood. Arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942;144:325-332.

121. Go KG, De Lange WE, Sluiter WJ, van Woudenberg F, Ebels EJ, Blaauw EH. The influence of salt-free solutions on cold-induced cerebral oedema. A chemical and morphological study in the rat. *J Neurol Sci* 1973;18:323-333.
122. Go KG, Ebels EJ, Beks JWF, ter Weeme CA. The spreading of cerebral edema from a cold injury in cats. *Psychiat Neurol Neurochir (Amsterdam)* 1967;70:403-411.
123. Go KG, Houthoff HJ, Hartsuiker J, Van der Molen-Woldendorp D, Zuiderveen F, Teelken AW. Exudation of plasma protein fractions in vasogenic brain edema. En: Inaba Y, Klatzo I, Spatz M, eds. *Brain edema*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1985:76-87.
124. Go KG, Patberg WR, Teelken AW, Gazendam J. The Starling hypothesis of capillary fluid exchange in relation to brain edema. En: Pappius HM, Feindel W, eds. *Dynamics of brain edema*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1976:63-67.
125. Goetting MG, Preston G. Jugular bulb catheterization: experience with 123 patients. *Crit Care Med* 1990;18:1220-1223.
126. Gonatas NK, Zimmermann HM, Levine S. Ultrastructure of inflammation with edema in the rat brain. *Am J Pathol* 1963;42:455-469.
127. Goodman JC, Simpson RK. Biochemical monitoring in head injury. En: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT, eds. *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, 1996:40,577-591.
128. Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213-234.
129. Graham DI, Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Lawrence AE, et al. Quantification of primary and secondary lesions in severe head injury. *Acta Neurochirurg* 1993;57:41-48.

130. Grinstein S, Rothstein A, Sarkadi B, Gelfand EW. Responses of lymphocytes to anisotonic media: volume regulating behavior. *Am J Physiol* 1984;246:C204-C215.
131. Gruber KA. The natriuretic response to hydromineral imbalance. *Hypertension* 1987;10:148-151.
132. Grumme, Lehr D, Baethmann A, Reulen HJ, Steiger HJ, Lackner C, et al. Management of patients with severe head injury in the preclinical phase: a prospective analysis. *J Trauma* 1997; 42 (suppl):S71-S75.
133. Guggiari M, Georgescu H. Le cerveau lésé. Bases de la réanimation hydroélectrolytique et hémodynamique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:98-104.
134. Gumerlock MK, Belshe BD, Madsen R, Watts C. Osmotic blood-brain barrier disruption and chemotherapy in the treatment of high grade malignant glioma: patient series and literature review. *J Neuroonc* 1992;12:33-46.
135. Gunnar W, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barret J. Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery* 1988;103:398-407.
136. Gunnar W, Kane J, Barrett J. Cerebral blood flow following hypertonic saline resuscitation in an experimental model of hemorrhagic shock and head injury. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:287-289.
137. Gunnar W, Merlotti GJ, Barret J, Jonasson O. Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Ann Surg* 1986; 204:686-692.

138. Haass A, Kloss R, Brenner M, Hamann G, Harms M, Schimrigk K. ICP-gesteuerte hirnödembehandlung mit glyzerin und sorbit bei intrazerebralen blutungen. *Nervenarzt* 1987;58:22-29.
139. Halsey JH, Holt A, McDowell HA, Gelmon S, Morawetz RB. Blood flow velocity in the middle cerebral artery and regional cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Stroke* 1989;20:53-58.
140. Halvorsen L, Gunther RA, Dubick MA, Holcroft JW. Dose response characteristics of hypertonic saline dextran solutions. *J Trauma* 1991;31:785-793.
141. Hanamura T, Atano T, Shigeno T. How does mannitol reduce edema water in focal cerebral ischemia? *Anonymous Intracranial pressure VI* 1986;577-580.
142. Hands R, Holcroft JW, Perron PR, Kramer GC. Comparison of peripheral and central infusions of 7.5% NaCl/6%dextran 70. *Surgery* 1988;103:684-689.
143. Hanks P, McLeod WT, Urdang L. Collins dictionary of the english language. Ltd. Glasgow: William Collins Sons &Co. 1986.
144. Hariri RJ, Ghajar JB, Pomerantz KB, Hajjar DP, Giannuzzi RF, Tomich E, et al. Human glial cell production of lipoxxygenase – generated eicosanoids: a potential role in the pathophysiology of vascular changes following traumatic brain injury. *J Trauma* 1989;29:1203-1210.
145. Härtl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir (wien)* 1997;70:126-129.
146. Härtl R, Medary MB, Ruge M, Arfors KE, Ghahremani F, Ghajar J. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J Trauma* 1997;42(suppl):S41-S47.



147. Hartmann A, Dettmers C, Schott H, Beyenburg S. Cerebral blood flow and rheologic alterations by hyperosmolar therapy in patients with brain oedema. *Acta Neurochir (wien)* 1990; 51(Suppl):168-169.
148. He XR, Shi L, Wang WH, Yao T. Role of hypophysis in the renal response upon stimulation of the brain osmoreceptor. *Sheng Li Hsueh Pao* 1992;44:215-221.
149. Hemmer R. Vergleichende Untersuchungen über die mediamentöse Hirndrucksenkung. *Med Klin* 1961;56:105-108.
150. Heros RC, Korosue K. Hemodilution for cerebral ischemia. *Stroke* 1989;20:423-427.
151. Holcroft J, Vassar M, Turner J, Derlet R, Kramer G. 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 1987;206:279-288.
152. Holland RC, Sundsten JW, Sawyer CH. Effects of intracarotid injections of hypertonic solutions on arterial pressure in the rabbit. *Circulation Research* 1959;VII:712-720.
153. Holliday MA, Kalayci MN, Harrah J. Factors that limit brain volume changes in response to acute and sustained hyper and hyponatremia. *J Clin Invest* 1968;47:1916-1928.
154. Home HS: Physiologic mechanism for the maintenance of intracranial pressure. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1928;16:1048-1064.
155. Horn P, Meunch E, Vajkoczy P, Herrmann P, Quintel M, Schilling L, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999;21:758-764.

156. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995;221:543-554.
157. Hudak ML, Jones MD, Popel AS, Koehler RC, Traystman RJ, Zeger SL. Hemodilution causes size-dependent constriction of pial arterioles in the cat. *Am J Physiol* 1989;257:H912-H917.
158. Huff JS. Acute mannitol intoxication in a patient with normal renal function. *Am J Emerg Med* 1990;8:338-339.
159. Hughes J, Mudd S, Strecker EA. Reduction of elevated intracranial pressure by concentrated solutions of human lyophile serum. *Arch Neurol Psychiatr* 1938;12:1277-1287.
160. Ichai C, Fenouil E, Grimaud D. Osmolalité et cerveau. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:68-79.
161. Jakobsson KE, Thuomas KA, Bergström K, Pontén U, Zwetnow NN. Rebound of ICP after compression. An MRI study in dogs. *Acta Neurochir (wien)* 1990;104:126-135.
162. Javid M. Urea in intracranial surgery: A new method. *J Neurosurg* 1961;18:51-57.
163. Javid M, Anderson J. The effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys before and after bilateral nephrectomy. *J Lab Clin Med* 1959; 53:484-489.
164. Javid M, Gilboe D, Cesario T. The rebound phenomenon and hypertonic solutions. *Neurosurg* 1964; 21:1059-1066.

165. Javid M, Settlage P. Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1956;160:943-949.
166. Jennett B. *An introduction to Neurosurgery*. 3<sup>a</sup> ed. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1977:96-106.
167. Jennett B. Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:362-369.
168. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484.
169. Jennett B, Teasdale G, Fry J, Braakman R, Minderhoud J, Bryden J, et al. Treatment for severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1980;43:289-295.
170. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitzgibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-782.
171. Junger WG, Hoyt DB, Hamreus M, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, et al. Hypertonic saline activates protein tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase p38 in T cells. *J Trauma* 1997;42:437-443.
172. Kacem K, LaCombe P, Seylaz J, Bonvento G. Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter: a confocal microscopy study. *GLIA* 2001;23:1-10.
173. Kalsbeek WD, McLaurin RL, Harris III BSH, Miller JD. The national head and spinal cord injury survey: major findings. *J Neurosurg* 1980;53 (suppl):S19-S31.

174. Kassell NF, Baumann KW, Hitchon PW, Gerk MK, Hill TR, Sokoll MD, et al. Influence of a continuous high dose infusion of mannitol on cerebral blood flow in normal dogs. *Neurosurgery* 1981;9:283-286.
175. Kaufman AM, Cordoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584-589.
176. Kempinski O, Behmanesh S. Endothelial cell swelling and brain perfusion. *J Trauma* 1997;42:S38-S40.
177. Kety SS, Schimdt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945;143:53-66.
178. Kety SS, Schmidt CF. The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. *J Clin Invest* 1946;25:107-119.
179. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948;27:476-483.
180. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948;27:484-492.
181. Khanna S, Davis D, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, Deutsch R, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144-1151.
182. Kien ND, Kramer G, White D. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1991;73:597-602.

183. Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH. Cardiac contractility and blood flow following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circ Shock* 1991;35:109-116.
184. Kiening K. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 1996;85:751-757.
185. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995;83:1051-1059.
186. Kirby RR, Taylor RW, Civetta JM. Hyperosmolar states. En: Kirby RR, Taylor RW, Civetta JM, eds. *Pocket Companion of Critical Care: Immediate Concerns*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990:28-32.
187. Kita H, Marmarou A. The cause of acute brain swelling after the closed head injury in rats. *Acta Neurochir (wien)* 1994;452-445.
188. Kjeldsberg C. Normal blood and bone marrow values in man. En: Wintrobe MM, eds. *Clinical Hemathology*. 9<sup>o</sup> ed. Pennsylvania: Malvern: Lea & Febinger, 1993:2298-2309.
189. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:1-14.
190. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol* 1987;72:236-239.
191. Kleeman CR. CNS manifestations of disordered salt and water balance. *Hosp Pract* 1979;5:59-73.

192. Kobrine AI. The question of steroids in neurotrauma. To give or not to give. JAMA 1984;251:68.
193. Kobrine AI, Timmins E, Rajjoub RK, Rizzoli HV, Davis DO. Demonstration of massive traumatic brain swelling within 20 minutes after injury. J Neurosurg 1997; 46:256-258.
194. Koch T, Neuhoof H, Kohler P, Duncker H, Buse A, Van Ackern K. Effect of hypertonic NaCl-starch-solution on oedema of different pathogenesis. Acta Anaesthesiol Scand 1994;38:104-109.
195. Kodrigo F, Shideman Y, McHugh R. Osmolality changes during hemodialysis: natural history, clinical correlations and influence of dialysate, glucose, and intravenous mannitol. Ann Intern Med 1977;86:554-558.
196. Kofke WA. Mannitol: Potential for rebound intracranial hypertension? J Neurosurg Anesthesiol 1993;5:1-3.
197. Kohan DE. Fluid and electrolyte management. En: Dunagan WC, Ridner ML, eds. Manual of Medical Therapeutics. Boston: Brown and Co, 1989:52-64.
198. Korosue K, Heros RC, Ogilvy CS, Hyodo A, Tu Y, Graichen R. Comparison of crystalloids and colloids for hemodilution in a model of focal cerebral ischemia. J Neurosurg 1990;73:576-584.
199. Korosue K, Ishida K, Matsuoka H, Nagao T, Tamaki N, Matsumoto S. Clinical, hemodynamic, and hemorheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infarction. Neurosurgery 1988;23:148-153.
200. Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. Surgery 1986;100:239-247.

201. Kraus JF, Black MA, Hessol N, Ley P, Rokaw W, Sullivan C, et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984;119:186-201.
202. Kraus GE, Bucholz RD, Yoon KW, Knuepfer MM, Smith KR. Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review. *Surg Neurol* 1991;35:20-29.
203. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M. Epidemiology of brain injury. En: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT, eds. *Neurotrauma*. United States of America: McGraw-Hill, 1996: 2,13-30.
204. Kravath RE, Aharon AS, Abal G, Finberg L. Clinically significant physiologic changes from rapidly administered hypertonic solutions: Acute osmol poisoning. *Pediatrics* 1970;46:267-275.
205. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: Effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *Journal of surgical research* 1990;49:493-503.
206. Kreimeier U, Frey L, Dentz J, Herbel T, Messmer K. Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med* 1991;19:801-809.
207. Krogh A, Lindhard J. Measurements of the blood flow through the lungs of man. *Scand Arch Physiol* 1912;27:100-125.
208. Kruse JA, Cadnapaphornchai P. The serum osmole gap. *J Crit Care* 1994;9:185-197.

209. Kuncz A, Dóczy T, Bodosi M. The effect of skull and dura on brain volume regulation after hypo- and hyperosmolar fluid treatment. *Neurosurgery* 1990;27:509-515.
210. Kutchai HC. Cellular membranes and transmembrane transport of solutes and water. En: Berne RM, Levy MN, eds. *Physiology*. St. Louis: C.V. Mosby, 1988:5-21.
211. Lafuente JV, Cruz-Sanchez F, Rossi ML, Cervos-Navarro J. Ultraviolet irradiation induced brain edema in rats. A microgravimetric study. *Neuropath App Neurobiol* 1992;18:137-144.
212. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 1991;75:545-551.
213. Lang DA, Hadley DM, Teasdale GM, Macpherson P, Teasdale E. Gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging in human head injury. *Acta Neurochir* 1990;51(suppl):293-295.
214. Langfitt TW. Possible mechanism of action of hypertonic urea in reducing intracranial pressure. *Neurology* 1961;11:196-209.
215. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral motor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 1965;15:622-641.
216. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183-238.
217. Law RO. Regulation of mammalian brain cell volume. *J Exp Zool* 1994;268:90-96.



218. Lee ST, Lui TN, Chang CN, Wang DJ, Heimburger RF, Fai HD. Features of head injury in a developing country - Taiwan (1977-1987). *J Trauma* 1990;30:194-199.
219. Levi L, Wolf A, Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery* 1993;33:1007-1016.
220. Liebert MA. Indications for intracranial Pressure Monitoring. *J Neurotrauma* 1996;13:667-679.
221. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991;88:303-309.
222. Little JR. Treatment of acute focal cerebral ischemia with intermittent low dose of mannitol. *Neurosurgery* 1979;5:687-691.
223. Lobato RD, Cordobés F, Rivas JJ, De la Fuente M, Montero A, Bárcena M, et al. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *J Neurosurg* 1983;59:762-774.
224. Lobato RD. Post-traumatic brain swelling. En: Symon L, Calliaw L, Cohadon F, Lobo-Antunes J, Loew F, Nornes H, eds. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Wien, New York: Springer-Verlag, 1993:3-38.
225. Löfgren J, Von Essen C, Zwetnow NN. The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs. *Acta Neurol Scand* 1973;49:557-574.
226. Long DM. Traumatic brain edema. En: Weiss MH, eds. *Clinical Neurosurgery*. Baltimore: USA The Congress of Neurological Surgeons, 1982;29:174-202.

227. Lundbaek JA, Tonnesen T, Laursen H, Hansen AJ. Brain interstitial composition during acute hyponatremia. *Acta Neurochir (wien)* 1990;51 (Suppl):17-18.
228. Luse SA, Harris B. Electronmicroscopy of the brain in experimental edema. *J Neurosurg* 1960;17:439-446.
229. Luttrell CN, Finberg L, Drawdy LP. Hemorrhagic encephalopathy induced by hypernatremia: experimental observations on hyperosmolarity in cats. *Arch Neurol* 1959;1:153-160.
230. Maningas PA. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: Effects on organ blood flow. *Crit Care Med* 1987;15:1121-1126.
231. Maningas PA, DeGuzman LR, Tillman FJ, Hinson CS, Priegnitz KJ, Volk KA. Small-volume infusion of 7.5% NaCl in 6% dextran 70 for the treatment of severe hemorrhagic shock in swine. *Annals of Emergency Medicine* 1986;15:1131-1137.
232. Marmarou A. Pathophysiology of intracranial pressure. En: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT, eds. *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, 1995:413-428.
233. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF. NINDS Traumatic Coma Data Bank: intracranial pressure monitoring methodology. *J Neurosurg* 1991;75:S21-S27.
234. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:S59-S66.

235. Marmarou A, Fatouros P, Yoshihara M, Bandoh K, Zerate CB, Deyo D, et al. The contribution of brain edema to brain swelling. En: Avezaat CJJ, Van Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ, eds. Intracranial pressure VIII. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1994:525-528.
236. Marmarou A, Maset AL, Ward JD, Choi S, Brooks D, Lutz HA, et al. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. J Neurosurg 1987;66:883-890.
237. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. J Neurosurg 1978;48:332-344.
238. Marshall LF. Intracranial pressure monitoring: Theory and practice. En: McLaurin RL, Vigoroux RP, eds. Advances in Neurotraumatology. Wien: Springer-Verlag, 1986:209-228.
239. Marshall LF, Barba D, Toole BM, Bowers SA. The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension. J Neurosurg 1983;58:566-568.
240. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, Cayard C, Eisenberg H, Gross CR, et al. The national traumatic coma data bank. J Neurosurg 1983;59:276-284.
241. Marshall LF, Gattille T, Klauber MR. The outcome of severe closed head injury. J Neurosurg 1991;75:S28-S36.
242. Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, Bricolo A, Fearnside M, Iannotti F, et al. A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. J Neurosurg 1998;89:519-525.

243. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991;75:S14-S20.
244. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA. Mannitol dose requirements in brain injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169-172.
245. Marshall LF, Smith RW, Shapiro H. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I. The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979; 50:20-25.
246. Maset AL, Marmarou A, Ward JD, Choi S, Lutz HA, Brooks D, et al. Pressure-volume index in head injury. *J Neurosurg* 1987;67:832-840.
247. Mason MS, Raaf J. Physiological alterations and clinical effects of urea-induced diuresis. *J Neurosurg* 1961;18:645-653.
248. Matsuoka Y, Hossmann K-A. Brain tissue osmolality after middle cerebral artery occlusion in cats. *Exp Neurol* 1982;77:599-611.
249. Matteucci MJ, Wisner DH, Gunther RA, Woolley DE. Effects of hypertonic and isotonic fluid infusion on the flash evoked potential in rats: Hemorrhage, resuscitation, and hypernatremia. *J Trauma* 1993;34:1-7.
250. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The USA Multicenter Trial. *Ann Surg* 1991; 213:482-491.
251. Mazhar R, Samenesco A, Royston D, Rees A. Cardiopulmonary effects of 7.2% saline solution compared with gelatin infusion in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:178-189.

252. McHenry LJ, Slocum H, Bivens H, Mayes H, Hayes C. Hyperventilation in awake and anesthetized man. Effects on cerebral blood flow and cerebral metabolism. Arch Neurol 1965;12:270-277.
253. Meier-Hellmann A, Hannemann L, Kuss B, Reinhart K. Treatment of therapy-resistant intracranial pressure by application of hypertonic saline (7.5%). Eur Surg Res 1990;22:303-310.
254. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. Studies of tissue PO<sub>2</sub> in normal and pathological human brain cortex. Acta Neurochir Suppl (wien) 1993;59:58-63.
255. Mendelow AD, Russell T, Patterson J, Teasdale G. The effects of mannitol on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and cerebral blood flow in head injury. Anonymous. Intracranial pressure V 1983;746-748.
256. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. J Neurosurg 1985;63:43-48.
257. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VM, Mathew NT. Treatment with glycerol of cerebral oedema due to acute cerebral infarction. Lancet 1971;II:993-997.
258. Miller JD. Intracranial Pressure Monitoring. Arch Neurol 1985;85:1191-1193.
259. Miller JD. Evaluation and treatment of head injury in adults. Neurosurgery Quarterly 1992;2:28-43.
260. Miller JD, Becker D, Ward J, Sullivan H, Adams W, Rosner M. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurg 1977;47:503-516.

261. Miller JD, Dearden NM. Management of Brain Edema in Head Injury. En: Takeshita H, Siesjö BK, Miller JD, eds. *Advances in Brain Resuscitation*. Tokyo: Springer-Verlag, 1991:221-232.
262. Monafo WW, Chuntrasakul C, Ayvazian VH. Hypertonic sodium solutions in the treatment of burn shock. *Am J Surg* 1973;126:778-783.
263. Moss GS, Gould SA. Plasma expanders. An update. *Am J Surg* 1988;155:425-434.
264. Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi JL, Arthaud M, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg* 1995;81:777-782.
265. Muizelaar JP, Lutz III HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984;61:700-706.
266. Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AAF, Ward JD, Zimmerman RS, Li Z, et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 1: Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg* 1989;71:63-71.
267. Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 2: Autoregulation. *J Neurosurg* 1989;71:72-76.
268. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983;59:822-828.
269. Muñoz-Sánchez MA, Murillo Cabezas F. Traffic accidents. Comparative analysis of hospital records vs police records. *Med Intensiva* 1993;17 (Supl):103

270. Murillo F, Muñoz M, Domínguez J, Santamaría J. Traumatismo craneoencefálico. *Med Intensiva* 1996;20:79-87.
271. Murr R, Berger S, Schürer L, Kempfski O, Staub F, Baethmann A. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain oedema formation. *Acta Neurochir (suppl)* 1993;59:11-17.
272. Nates JL, Niggemeyer LE, Anderson MB, Tuxen DV. Cerebral perfusion pressure monitoring alert! *Crit Care Med* 1997;25:895-896.
273. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41-43.
274. Nau R. Osmoterapy for elevated intracranial pressure. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:23-40.
275. Nau R, Desel H, Lassek C, Thiel A, Schinschke S, Rossing R, et al. Slow elimination of mannitol from human cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:271-274.
276. Nau R, Dreyhaupt T, Kolenda H, Prange HW. Low blood-to-cerebrospinal fluid passage of sorbitol after intravenous infusion. *Stroke* 1992;23:1276-1279.
277. Nell V, Brown DS. Epidemiology of traumatic brain injury in Johannesburg: II. Morbidity, mortality and etiology. *Soc Sci Med* 1991;33:289-296.
278. Nerlich M, Gunther R, Demling R. Resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline or lactated ringer's (effect on the pulmonary and systemic microcirculations). *Circulatory Shock* 1983;10:179-188.

279. Newell JD, Higgins CB, Kelley MJ, Green CE, Schmidt WS, Haigler F. The influence of hyperosmolality on left ventricular contractile state: Disparate effects of nonionic and ionic solutions. *Investigative radiology* 1980;15:363-370.
280. Node Y, Yajima K, Nakazawa S. A study of mannitol and glycerol on the reduction of raised intracranial pressure on their rebound phenomenon. En: Ishii S, Nagai M, eds. *Intracranial pressure V*. Berlin: Springer-Verlag, 1983:738-741.
281. Nozary A, Rubertsson S, Gedeberg R, Nordgren A, Wiklund L. Maximisation of cerebral blood flow during experimental cardiopulmonary resuscitation does not ameliorate post-resuscitation hypoperfusion. *Resuscitation* 1999;40:27-35.
282. O'Brien MM, Schofield PJ, Edwards MR. Polyol – pathway enzymes of human brain: partial purification and properties of sorbitol dehydrogenase. *Biochem J* 1983;211:81-90.
283. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury: Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984;61:241-253.
284. Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A. Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998;44:59-67.
285. Oken DE. Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. *Ren Fail* 1994;16:147-159.
286. Olsen KS, Albeck M, Agerlin N, Schmidt JF. The Effect of ketanserin on ICP and CBF in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:216-219.



287. Olsen KS, Videbaek C, Agerlin N, Kroll M, Boge-Rasmussen T, Paulson OB, et al. The effect of tirilazad mesylate (U74006F) on cerebral oxygen consumption, and reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:666-671.
288. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-874.
289. Ostensen J, Stokke ES, Bugge JF, Langberg H, Kiil F. Difference between hyperonic NaCl and NaHCO<sub>3</sub> as osmotic diuretics in dog kidneys. *Acta Physiol Scand* 1989;137:177-187.
290. Overgaard J, Tweed WA. Cerebral circulation after head injury. Part 1: Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 1974;41:531-541.
291. Paczynski R. Osmotherapy. Basic Concepts and Controversies. *Critical Care Clinics* 1997;13:105-129.
292. Pappius HM. The distribution of water in brain tissue swollen in vitro and in vivo. *Biology of neuroglia. Progr Brain Res* 1965;15:135-154.
293. Pappius HM, Dayes LA. Hypertonic urea: its effects on the distribution of water and electrolytes in normal and edematous brain tissue. *Arch Neurol* 1965; 13:395-402.
294. Pappius HM, Oh JH, Dossetor JB. The effects of rapid hemodialysis on brain tissues and cerebrospinal fluid of dogs. *Can J Physiol (London) Pharmacol* 1967;45:129-147.

295. Pardridge WM. Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol* 1999;5:556-569.
296. Pascual JM, Watson JC, Runyon AE, Wade CE, Kramer GC. Resuscitation of intraoperative hypovolemia: a comparison of normal saline and hyperosmotic/hyperoncotic solutions in swine. *Crit Care Med* 1992;20:200-210.
297. Patberg WR, Go KG, Teelken AW. Isolation of edema fluid in cold induced cerebral edema for the study of colloid-osmotic pressure, lactate dehydrogenase activity, and electrolytes. *Exp Neurol* 1977;54:141-147.
298. Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF, Strangaard S. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am J Cardiol* 1989;63:26-56.
299. Peters RM, Shackford SR, Hogan JS, Cologne JB. Comparison of isotonic and hypertonic fluids in resuscitation from hypovolemic shock. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1986;163:219-224.
300. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000;28:1136-1143.
301. Petito CK, Pulsinelli WA, Jacobson G, Plum F. Edema and vascular permeability in cerebral ischemia: comparison between ischemic neuronal damage and infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982;41:423-436.
302. Pfenninger J, Wagner BP. Hypertonic saline in severe pediatric head injury. *Crit Care Med* 2001;29:1489.
303. Phillis JW, Song D, O'Regan MH. Effects of hyperosmolarity and ion substitutions on amino acid efflux from the ischemic rat cerebral cortex. *Brain Res* 1999;828:1-11.

304. Poca MA, Sahuquillo J, Báguena M, Pedraza S, Gracia R, Rubio E. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the traumatic coma data bank classification. *Acta Neurochir Suppl (wien)* 1998;71:27-30.
305. Poca MA, Sahuquillo J, Munar F, Ferrer A, Ausina A, Rubio E. Nuevas perspectivas en el tratamiento médico de los traumatismos craneoencefálicos. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:208-229.
306. Poli de Figueiredo LF, Peres CA, Attalah AN, Romaldini H, Miranda F Jr, Francisco J Jr, et al. Hemodynamic improvement in hemorrhagic shock by aortic balloon occlusion and hypertonic saline solutions. *Cardiovasc Surg* 1995;3:679-686.
307. Pollay M, Fullenwider C, Roberts PA. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59:945-950.
308. Pollay M. Blood-Brain Barrier; Cerebral Edema. En: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. New York: McGrawHill, 1985:322-331.
309. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 1980;239:F195-F205.
310. Prough DS. Effects of resuscitation using hypertonic saline. *Anesthesiology* 1992;76:488-489.
311. Prough DS, Johnson J, Poole G, Stullken E, Johnston W, Royster R. Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactated ringers's solution. *Crit Care Med* 1985;13:407-411.

312. Prough DS, Johnson J, Stump D, Stullken E, Poole G, Howard G. Effects of hypertonic saline versus lactated ringer's solution on cerebral oxygen transport during resuscitation from hemorrhagic shock. *J Neurosurg* 1986;64:627-632.
313. Prough DS, Whitley JM, Olympio MA, Taylor CL, DeWitt DS. Hyperonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Anesth Analg* 1991;73:738-744.
314. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt DS. Regional cerebral blood following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. *Anesthesiology* 1991;75:319-327.
315. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt DS. Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock in dogs: effects on systemic hemodynamics and systemic blood flow. *Crit Care Med* 1991;19:364-372.
316. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt DS. Rebound intracranial hypertension in dogs after resuscitation with hypertonic solutions from hemorrhagic shock accompanied by an intracranial mass lesion. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:102-111.
317. Prough D, Zornow M. Solutions in search of problems. *Crit Care Med* 1996;24:1104-1105.
318. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J Neurosurg Anesthesiol* 1998;10:188-192.
319. Quershi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-446.

320. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma* 1999;47:659-665.
321. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: Comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999;44:1055-1064.
322. Rabary O, Boussofara M, Grimaud D. Equilibre acide-base et cerveau. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:111-122.
323. Raftopoulos C, Baleriaux D, Chaskis C, Delecluse F, Brotchi J. Traumatic brain edema induced by ventricular puncture – a study by magnetic resonance imaging. *Neurosurg Rev* 1992;15:199-201.
324. Raichle ME. Neurogenic control of blood-brain barrier permeability. *Acta Neuropathol* 1983; SVIII:75-79.
325. Raichle ME, Posner JB, Plum F. Cerebral blood flow during and after hyperventilation. *Arch Neurol* 1970;23:394-403.
326. Ramming S, Shackford S, Zhuang J, Schmoker J. The relationship of fluid balance and sodium administration to cerebral edema formation and intracranial pressure in a porcine model of brain injury. *J Trauma* 1994;37:705-713.
327. Ravussin PA, Abou-Madi M, Archer DP, Chiolerio R, Freeman J, Trop D, et al. Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. *J Neurosurg* 1988;69:869-876.
328. Ravussin PA, Archer DP, Tyler JL, Meyer E, Abou-Madi M, Diksic M, et al. Effects of rapid mannitol infusions on cerebral blood volume. A positron emission tomographic study in dogs and man. *J Neurosurg* 1986; 64:104-113.

329. Ravussin PA, Favre JB, Archer DP, Tommasino C, Boulard G. Traitement de l'hypovolémie chez le traumatisé craniocérébral. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:88-97.
330. Ravussin PA, Kaddour C, Skandrani L, Boulard G. Basic data in neuroanesthesia. *Tunis Med* 1996;74:397-404.
331. Read RC, Johnson JA, Vick JA, Meyer MW. Vascular effects of hypertonic solutions. *Circ Res* 1960;8:538-548.
332. Reed RL, Johnston TD, Chen Y, Fischer RP. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma* 1991;31:8-14.
333. Reivich M. Regulation of the cerebral circulation. *Clin Neurosurg* 1969;16:378-418.
334. Reulen HJ, Graham R, Spatz M, Klatzo I. Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 1977;46:24-35.
335. Riddez L, Hahn RG, Suneson A, Hjelmqvist H. Central and regional hemodynamic during uncontrolled bleeding using hypertonic saline dextran for resuscitation. *Shock* 1998;10:176-181.
336. Robergs RA, Griffin SE. Glicerol. *Sports Med* 1998;26:145-167.
337. Robertson C, Contant C, Gokaslan Z, Narayan R, Grossman R. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:594-603.
338. Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, Narayan RK. The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J Neurosurg* 1987;67:361-368.

339. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, Allen E. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.
340. Rocha e Silva M. Hypertonic saline resuscitation. *Medicina (B Aires)* 1998;58:393-402.
341. Rocha e Silva M, Braga GA, Prist R, Velasco IT, Fraça ESV. Physical and physiological characteristics of pressure driven hemorrhage. *Am J Physiol* 1992;263:H1402-H1410.
342. Rocha e Silva M, Braga GA, Prist R, Velasco IT, Fraça ESV. Isochloremic hypertonic solutions for severe hemorrhage. *J Trauma* 1993;35:200-205.
343. Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V, Loppnow L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: Patterns of regional circulation. *Circulatory Shock* 1986;19:165-175.
344. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 1987;253:H751-H762.
345. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg* 1986;60:636-641.
346. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the postmannitol hemogram. *Neurosurgery* 1987;21:147-156.
347. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933-941.

348. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-962.
349. Rovira A. Paro cardíaco (II). Diagnóstico por la imagen de la anoxia-isquemia cerebral global. *Rev Neurol* 1992;20:241-244.
350. Roy CW, Sherrington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890;11:85-108.
351. Runyon DE, Bruttig SP, Dubick MA, Clifford CB, Kramer GC. Resuscitation from hypovolemia in swine with intraosseous infusion of a saturated salt-dextran solution. *J Trauma* 1994;36:11-19.
352. Rymer MM, Fishman RA. Protective adaptation of brain to water intoxication. *Arch Neurol* 1973;28:49-54.
353. Sahuquillo J, Báguena M, Campos L, Olivé M. CO<sub>2</sub> reactivity and autoregulation in severe head injury: bedside assessment by relative changes in arteriojugular differences of oxygen. En: Tsubokawa T, Marmarou A, Robertson C, Teasdale G, eds. *Neurochemical monitoring in the Intensive Care Unit*. Tokio: Springer-Verlag, 1994:180-189.
354. Sahuquillo J, Munar F, Báguena M, Poca MA, Pedraza S, Rodríguez-Baeza A. Evaluation of cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity and autoregulation in patients with post-traumatic diffuse brain swelling (diffuse injury III). *Acta Neurochir* 1998;71:233-236.
355. Sahuquillo J, Pedraza S, Rodríguez-Baeza A, Poca MA, Reina F, Garnacho A. Gradientes de presión interhemisféricos en los traumatismos craneoencefálicos. ¿Mito o realidad? En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:96-114.



356. Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, Robles A, Chasampi A, Candela E, Rubio E. CO<sub>2</sub>-reactivity, autoregulation and hemodynamic reserve in the first 24 hours after severe head injury: bedside assessment by relative changes in AVDO<sub>2</sub>. En: Nagai H, Kamiya K, Ishii S, eds. Intracranial Pressure IX. Tokio: Springer-Verlag, 1994:683-685.
357. Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, Robles A, Coello F, Godet C, et al. Early ischaemia after severe head injury preliminary results in patients with diffuse brain injuries. *Acta Neurochir (wien)* 1993;122:204-214.
358. Sahuquillo J, Poca MA, Rubio E. Monitorización de la presión intracraneal. Metodología e indicaciones en el paciente con patología neurológica aguda. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Neurología crítica*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1994:57-78.
359. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza A, Báguena M, Reina F, Campos L, Rubio E. Autoregulación cerebral: conceptos fisiopatológicos y metodología para su valoración en el paciente neurotraumatizado. *Medicina Intensiva* 1996;20:69-78.
360. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza A, Reina F, Poca MA, Ferrer A, Báguena M. Alteraciones en la reactividad al CO<sub>2</sub> y la autorregulación en los traumatismos craneoencefálicos. Implicaciones terapéuticas. En: Net A, Marruecos-Sant L, eds. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1996:155-180.
361. Sander D, Klingelhofer J. Cerebral vasospasm following post-traumatic subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurol Sci* 1993;119:1-7.
362. Sato K, Kimura T, Ota K. Role of vagal nerves and atrial natriuretic hormone in vasopressin release and a diuresis under hypertonic saline volume expansion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:65-74.

363. Satoh H, Hayashi H, Noda N, Terada H, Kobayashi A, Hirano M, et al. Regulation of  $[Na^+]_i$  and  $[Ca^{2+}]_i$  in guinea pig myocytes: dual loading of fluorescence indicators SBFI and fluo 3. *Am J Physiol* 1994;266:H568-H576.
364. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RR, et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-193.
365. Saul TG, Ducker TB. Effects of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56:498-503.
366. Schaeckler M, Foth H, Schlueter J, Kahl R. Oxidation of TRIS to one-carbon compounds in a radical - producing model system, in microsomes, in hepatocytes and in rats. *Free Radic Res Commun* 1991;11:339-347.
367. Schatzmann C, Heissler HE, König K, Klinge-Xhemajli P, Rickels E, Mühling M, et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir (wien)* 1998;71:31-33.
368. Schell RM, Applegate II RL, Cole DJ. Salt, Starch, and water on the brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:178-182.
369. Scheller MS, Zornow MH, Oh YS. A comparison of the cerebral and hemodynamic effects of mannitol and hypertonic saline in a rabbit model of acute cryogenic brain injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1991;3:291-296.
370. Scherer R, Giebler R, Kampe, Kox WJ. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution on collagen-induced platelet aggregation and ATP secretion. *Infusionsther Transfusionmed* 1994;21:310-314.
371. Schertel ER, Valentine AK, Rademakers AM, Muir WW. Influence of 7% NaCl on the mechanical properties of the systemic circulation in the hypovolemic dog. *Circulatory Shock* 1990;31:203-214.

372. Schmall LM, Muir WW, Robertson JT. Haemodynamic effects of small volume hypertonic saline in experimentally induced haemorrhagic shock. *Equine Vet J* 1990;22:273-277.
373. Schmidt JF, Olsen KS, Waldemar G, Jorgensen C, Paulson OB. Effect of ketanserin on cerebral blood flow autoregulation in healthy volunteers. *Acta Neurochir (wien)* 1991;111:138-142.
374. Schmidt JF, Waldemar G, Vorstrup S, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. Computerized analysis of cerebral blood flow autoregulation in humans: Validation of a method for pharmacologic studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:983-988.
375. Schmoker JD, Shackford SR, Wald SL, Pietropaoli JA. An analysis of the relationship between fluid and sodium administration and intracranial pressure after head injury. *J Trauma* 1992;33:476-481.
376. Schmoker JD, Zhuang J, Shackford SR. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1991;31:1607-1613.
377. Schneider G, Hennig S, Lanksch WR, Unterberg A. Dynamics of posttraumatic brain swelling following a cryogenic injury in rats. *Acta Neurochir (suppl)* 1994;60:437-439.
378. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550-1555.
379. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective randomized comparison of pento-barbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984;11:434-440.

380. Seldinger S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 1953;39:368-376.
381. Servadei F, Nanni A, Nasi MT, Zappi D, Vergoni G, Giuliani G, et al. Evolving brain lesions in the first 12 hours after head injury: analysis of 37 comatose patients. *Neurosurgery* 1995;37:899-906.
382. Sevick RI, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, et al. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion weighted MR imaging. *Radiology* 1992;185:687-690.
383. Shackford SR. Effect of small-volume resuscitation on intracranial pressure and related cerebral variables. *J Trauma* 1997;42(Suppl):S48-S53.
384. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998;44:50-58.
385. Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM, Hollingsworth-Fridlund P, Sise MJ, et al. Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:127-136.
386. Shackford SR, Norton C, Todd M. Renal, cerebral and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surg* 1988;104:553-557.
387. Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *J Trauma* 1994;37:899-908.

388. Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW, et al. Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 1983;94:41-51.
389. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 1992;76:91-98.
390. Shapiro K, Marmarou A, Shulman K. Characterization of clinical CSF dynamics and neural axis compliance using the pressure-volume index: I. The normal pressure-volume index. *Ann Neurol* 1980;7:508-514.
391. Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH. Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med* 1996;24:1226-1232.
392. Shenkin HA, Goluboff B, Haft H. The use of mannitol for reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J Neurosurg* 1962;19:897-901.
393. Shenkin HA, Harmel M, Kety S. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry* 1948;60:240-252.
394. Shürer L, Dautermann C, Härtl R, Murr R, Berger S, Rohrich F, et al. Therapy of hemorrhagic shock using small volumes of hypertonic-hyperoncotic NaCl-dextran solution-effects on the brain. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:209-217.
395. Shürer L, Dautermann C, Härtl R, Murr R, Berger S, Rohrich F, et al. Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic/hyperoncotic solutions: effects on regional cerebral blood flow and brain surface oxygen tension. *Eur Surg Res* 1992;24:1-12.

396. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part 1: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-184.
397. Silbert S. The treatment of thromboangiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution: preliminary report. *JAMA* 1926;86:1759-1761.
398. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: Lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:1265-1270.
399. Sloviter HA, Shimkin P, Suhara K. Glycerol as a substrate for brain metabolism. *Nature* 1966;210:1334-1336.
400. Smerling A. Hypertonic saline in head trauma: a new recipe for drying and salting. *J Neurosurg Anesth* 1992;4:1-3.
401. Smith HP, Kelly DL, McWhorter JM, Armstrong D, Johnson R, Transou C, et al. Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg* 1986;65:820-824.
402. Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 1985;39:517-528.
403. Smythe L, Smythe G, Settlage P. The effect of intravenous urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 1950;9:438-442.
404. Stanford GG, Patterson R, Payne L, Fabian TC. Hypertonic saline resuscitation in a porcine model of severe hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1989;124:733-736.

405. Starling EH. Production and adsorption of lymph. En: Schaefer E, eds. Text-book of physiology. London: Caxton, 1898:285-311.
406. Statham PE, Johnston RA, Macpherson P. Delayed deterioration in patients with traumatic frontal contusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:351-354.
407. Statham PE, Todd NV. Intracerebral haematoma: aetiology and haematoma volume determine the amount and progression of brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 51(Suppl):289-291.
408. Staub F, Winkler A, Peters J, Kempfski O, Baethmann A. Mechanisms of glial swelling by arachidonic acid. *Acta Neurochir* 1994;60(Suppl):20-23.
409. Stein SC, Ross SE. Moderate head injury: a guide to initial management. *J Neurosurg* 1992;77:562-564.
410. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-1541.
411. Stiff JL, Munch DF, Bromberger-Barnea B. Hypotension and respiratory distress caused by rapid infusion of mannitol or hypertonic saline. *Anesth Analg* 1979;58:42-48.
412. Stocchetti N, Bridelli F, Nizzoli V, Ravussin PA. Hémorragie sous-arachnoïdienne: lésion cérébrale, équilibre hydrique, pression intracrânienne et relation pression-volume. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:80-87.
413. Stover JF, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempfski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *J Neurotrauma* 1999;16:135-142.

414. Strang I, MacMillan R, Jennett B. Head injuries in accident and emergency departments at Scottish hospitals. *Injury* 1978;10:154-159.
415. Strecker U, Dick W, Madjidi A, Ant M. The effect of the type of colloid on the efficacy of hypertonic saline colloid mixtures in hemorrhagic shock: Dextran versus hydroxyethylstarch. *Resuscitation* 1993;25:41-57.
416. Streicher E, Wisniewski H, Klatzo I. Resistance of immature brain to experimental cerebral edema. *Neurology* 1965;15:833-836.
417. Suárez Álvarez JR, Fernández Pérez C, Martín Benítez JC, Álvarez Rodríguez J, González Gallego MA, Alonso Ovies A. Cuantificación de gravedad y factores de riesgo en 493 pacientes con traumatismo craneal. *Medicina Intensiva* 1998; 22:343-352.
418. Suarez JI, Qureshi AI, Bhardwaj A, Williams MA, Schnitzer MS, Mirski M, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998;26:1118-1122.
419. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:178-184.
420. Sundt TM, Waltz AG, Sayre GP. Experimental cerebral infarction: Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating, and dehydrating agents. *J Neurosurg* 1967;26:46-56.
421. Sutton RL, Hovda DA, Adelson PD, Benzel EC, Beckel DP. Metabolic changes following cortical contusion: relationships to edema and morphological changes. *Acta Neurochir* 1995;60 (Suppl):446-448.



422. Suzuki K, Ajito T, Iwabuchi S. Effect of a 7.2% hypertonic saline solution infusion on arterial blood pressure, serum sodium concentration and osmotic pressure in normovolemic heifers. *J Vet Med Sci* 1998;60:799-803.
423. Sztark F, Gékière JP, Dabadie P. Effets hémodynamiques des solutions salées hypertoniques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:282-291.
424. Takagi H, Saitoh T, Kitahara T. The mechanisms of intracranial pressure reducing effect of mannitol. En: Ishii S, Nagai H, Brock M, eds. *ICP V*. Berlin: Springer-Verlag, 1983:729-737.
425. Talamonti G, Fontana RA, Bizzozero L, Versari P, Collice M. Head-injured patients who talk and deteriorate. *J Neurosurg* 1992;77:161-162.
426. Taylor G, Myers S, Kurth CD, Duhaime A, Yu M, McKernan M, et al. Hypertonic saline improves brain resuscitation in a pediatric model of head injury and hemorrhagic shock. *J Pediatr Surg* 1996;31:65-71.
427. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-83.
428. The Eastern Association for the Surgery of Trauma. Violence in America: a public health crisis - The role of firearms. *J Trauma* 1995;38:163-168.
429. Tiret L, Hausherr E, Thicoipe M, Garros B, Maurette P, Castel JP, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths. *Int J Epidemiol* 1990;19:133-140.
430. Tobias TA, Schertel ER, Schmall LM, Wilbur N, Muir WW. Comparative effects of 7.5% NaCl in 6% dextran 70 and 0.9% NaCl on cardiorespiratory parameters after cardiac output-controlled resuscitation from canine hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1993;39:139-146.

431. Todd MM, Tommasino C, Moore S. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurg* 1985;63:944-948.
432. Tommasino C, Ravussin PA. Pression oncotique et hémodilution. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:62-67.
433. Tornheim PA, McLaurin RL. Acute changes in regional brain water content following experimental closed head injury. *J Neurosurg* 1981;55:407-413.
434. Trachtman H. Cell volume regulation: a review of cerebral adaptative mechanisms and implications for clinical treatment of osmolal disturbances. *Pediatr Nephrol* 1992;6:104-112.
435. Trachtman H, Yancey PH, Gullans SR. Cerebral cell volume regulation during hypernatremia in developing rats. *Brain Res* 1995;693:155-162.
436. Traverso LW, Bellamy RF, Hollenbach SJ, Witcher D. Hypertonic sodium chloride solutions: effect on hemodynamics and survival after hemorrhage in swine. *J Trauma* 1987;27:32-39.
437. Uzzell BP, Obrist WD, Dolinskas CA, Langfitt TW. Relationship of acute CBF and ICP findings to neuropsychological outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1986;65:630-635.
438. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue  $pO_2$  to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576-1581.
439. Van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat CJJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996;38:21-32.

440. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. Arch Surg 1993;128:1003-1013.
441. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. Arch Surg 1990;125:1309-1315.
442. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risk associated with 7,5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. Arch Surg 1991;126:1065-1072.
443. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5%NaCl with added dextran: a controlled trial. J Trauma 1993;34:622-633.
444. Vázquez-Barquero A, Vázquez-Barquero JL, Austin O, Pasqual J, Gaite L, et al. The epidemiology of head injury in Cantabria. Eur J Epidemiol 1992;8:832-837.
445. Velasco TI, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. Am J Physiol 1980;239:H664-H673.
446. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, Sarwar M, Hunter S. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. Radiology 1987;162:779-785.
447. Vogel S. Vital Circuits: On pumps, pipes and the workings of circulatory systems. New York: Oxford University Press, 1992.
448. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. J Trauma 1997;42:S61-S65.

449. Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1991;50:284-292.
450. Warren SE, Blantz RC. Mannitol. *Arch Intern Med* 1981;141:493-497.
451. Weed LH, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919;48:531-558.
452. Weed LH, McKibben PS. Pressure changes in the cerebro-spinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am J Physiol* 1919;48:512-530.
453. Weinstabl C, Mayer N, Germann P, Steltzer H, Hammerle AF. Hypertonic, hyperoncotic hydroxyethyl starch decreases intracranial pressure following neurotrauma. *Anesthesiology* 1991;75:A201
454. Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K. Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 1995;80:1099-1107.
455. Werner C, Hoffman WE, Baughman VL, Albrecht RF, Schulte EJ. Effects of sulfentanil on cerebral blood flow, cerebral blood flow velocity, and metabolism in dogs. *Anesth Analg* 1991;72:177-181.
456. Werner C, Kochs E, Möllenberg O, Schulte EJ. The effects of angiotensin-induced hypertension on canine cerebral blood flow velocities in correlation to cerebral blood flow. *Anesth Analg* 1990;70:S431
457. Whelan TV, Bacon ME, Madden M, Patel TG, Handy R. Acute renal failure associated with mannitol intoxication. *Arch Intern Med* 1984;144:2053-2055.

458. Wilson BJ, Jones RF, Coleman ST. The effects of various hypertonic sodium salt solutions on cisternal pressure. *Surgery* 1951;30:361-366.
459. Winters RW, Scaglione PR, Nahas GG. The mechanism of acidosis produced by hyperosmotic solutions. *J Clin Invest* 1964;43:647-658.
460. Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J Neurosurg* 1962;19:1038-1043.
461. Wisner DH, Battistella FD, Freshman SP, Weber CJ, Kauten RJ. Nuclear magnetic resonance as a measure of cerebral metabolism: effects of hypertonic saline resuscitation. *J Trauma* 1992;32:351-358.
462. Wisner DH, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma* 1990;30:75-78.
463. Wong DT, Barrow PM, Gomez M, McGuire GP. A comparison of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and the trauma-injury severity score (TRISS) for outcome assessment in intensive care unit trauma patients. *Crit Care Med* 1996;24:1642-1647.
464. Worthley LIG, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. *J Neurosurg* 1988;68:478-481.
465. Yatsushiro K, Niino M, Asakura T, Sasahira M, Terada K, Uchimura K, et al. Magnetic resonance study of brain oedema induced by cold injury-changes in relaxation times before and after the administration of glycerol. *Acta Neurochir* 1990; 51(Suppl):113-115.

466. Yoshino E, Yamaki T, Higuchi T, Horikawa Y, Hirakawa K. Acute brain edema in fatal head injury: analysis by dynamic CT scanning. *J Neurosurg* 1985; 63:830-839.
467. Young WF, Rosenwasser RH, Vasthare US, Tuma RF. Preservation of post-compression spinal cord function by infusion of hypertonic saline. *J Neurosurg Anesth* 1994;2:122-127.
468. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Bruce D. Computed tomography of pediatric head trauma: acute general cerebral swelling. *Radiology* 1978;126:403-408.
469. Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesth* 1996;8:175-177.
470. Zornow MH, Oh YS, Scheller MS. A comparison of the cerebral and hemodynamic effects of mannitol and hypertonic saline in an animal model of brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;51 (Suppl):324-325.
471. Zornow MH, Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horizons* 1995;3:488-498.
472. Zornow MH, Scheller MS, Shackford SR. Effect of a hypertonic lactated ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in a model of traumatic brain injury. *J Trauma* 1989;29:484-488.